

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/040366 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C12N 15/11**, A61K 31/713

[FR/FR]; 47 ter, rue Hippolyte Maindron, F-75014 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/03843

(74) Mandataire : **BREESE, Pierre**; Breesé-Majerowicz, 3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :  
8 novembre 2002 (08.11.2002)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/14549 9 novembre 2001 (09.11.2001) FR  
02/04474 10 avril 2002 (10.04.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -CNRS-** [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :  
**HAREL-BELLAN, Annick** [FR/FR]; 50, boulevard Saint-Germain, F-75005 Paris (FR). **AIT-SI-ALI, Slimane** [FR/FR]; 36, rue de la Chapelle, F-94800 Villejuif (FR). **CABON-GEORGET, Florence** [FR/FR]; 85bis, rue Louise Aglaé Cretté, F-94400 Vitry sur Seine (FR). **CHAUCHEREAU, Anne** [FR/FR]; 40, rue de Bellevue, F-92260 Fontenay-aux-Roses (FR). **DAUTRY, François**

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: INHIBITOR OLIGONUCLEOTIDES AND THEIR USE FOR SPECIFIC REPRESSION OF A GENE

(54) Titre : OLIGONUCLEOTIDES INHIBITEURS ET LEUR UTILISATION POUR REPRIMER SPECIFIQUEMENT UN GENE

(57) Abstract: The invention concerns a double-stranded oligonucleotide characterized in that it consists of two complementary oligonucleotide sequences forming a hybrid comprising each at one of their 3' or 5' ends one to five non-matched nucleotides forming single-stranded ends overlapping from the hybrid, one of said oligonucleotide sequences being substantially complementary of a target sequence belonging to a DNA or RNA molecule to be specifically repressed. The invention also concerns the use of said oligonucleotides in pharmaceutical compositions for treating cancers.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet un oligonucléotide double brin caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences oligonucléotidiques complémentaires formant un hybride comprenant chacune à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN à réprimer spécifiquement. L'invention se rapporte aussi à l'utilisation desdits oligonucléotides dans des compositions pharmaceutiques notamment pour le traitement des cancers.



WO 03/040366 A2

OLIGONUCLEOTIDES INHIBITEURS ET LEUR  
UTILISATION POUR REPRIMER SPECIFIQUEMENT UN GENE.

La présente invention concerne le domaine de  
5 l'investigation et du traitement génétiques de pathologies  
humaines, notamment les cancers ou les maladies  
infectieuses. Plus particulièrement, l'invention vise à  
offrir des moyens pour déterminer la fonction d'un gène ou  
d'une famille de gènes impliqués dans un processus  
10 cellulaire, et pour réprimer un gène nocif responsable  
d'une pathologie chez l'homme ou l'animal. L'invention se  
rapporte aux agents actifs pour la mise en œuvre de ces  
méthodes et les compositions les contenant.

On connaît dans l'art antérieur, des techniques  
d'oligonucléotides anti-sens permettant d'inhiber  
spécifiquement un gène dans les cellules de mammifères. Ces  
techniques sont basées sur l'introduction dans les cellules  
d'un court oligonucléotide d'ADN complémentaire du gène  
20 cible. Cet oligonucléotide induit la dégradation de l'ARN  
messager transcrit par le gène cible. Un autre mode  
d'action des anti-sens consiste à introduire dans la  
cellule un oligonucléotide d'ADN qui va former une triple  
hélice avec le gène cible. La formation de cette triple  
25 hélice réprime le gène soit en bloquant l'accès pour des  
protéines activatrices, soit dans des approches plus  
sophistiquées, en induisant la dégradation du gène. Aucune  
de ces approches ne semble s'appuyer sur un mécanisme  
cellulaire existant dans les cellules de mammifères, et  
30 elles se sont avérées peu efficaces. En effet, l'utilisation  
des anti-sens en clinique est réduite à quelques cas très  
rares, et il n'y a aucune utilisation possible des  
oligonucléotides formant triple hélice.

La méthode de l'invention est basée sur  
35 l'interférence ARN désigné aussi « RNA'inh » ou « RNAi » ou

encore co-suppression, qui a été mise en évidence dans les plantes. Chez les plantes, il a été observé que l'introduction d'un long ARN double brin, correspondant à un gène, induit la répression spécifique et efficace du gène ciblé. Le mécanisme de cette interférence comporte la dégradation de l'ARN double brin en courts duplex d'oligonucléotides de 20 à 22 nucléotides.

Les Inventeurs ont maintenant montré que ce principe peut s'appliquer à des gènes de mammifères qui jouent un rôle important dans le contrôle du destin cellulaire.

L'approche « RNA'inh » plus généralement dénommée selon l'invention oligonucléotides inhibiteurs ou ARNi s'appuie sur un mécanisme cellulaire dont l'importance est soulignée par son grand degré de conservation puisque ce mécanisme est conservé à travers les règnes et les espèces et a été montré non seulement chez la plante, mais aussi chez le vers *Caenorhabditis Elegans* et la levure et les mammifères, homme et souris.

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont montré que cette approche est beaucoup plus efficace pour réprimer spécifiquement les gènes que les techniques envisagées dans l'art antérieur. En outre, elle réunit potentiellement les avantages des anti-sens et des anti-gènes. En effet, chez la plante, la co-suppression s'effectue au niveau post-transcriptionnel, sur l'ARN mature, mais aussi au niveau transcriptionnel, donc sur le gène lui-même. En effet, la répression se transmet de génération en génération et permettrait donc de réprimer un gène de façon prolongée voire définitive.

L'invention a donc pour objet un oligonucléotide double brin pour être utilisé dans un processus d'interférence ARN (RNAi) caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprenant chacune à l'une de leurs

extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN cible que l'on souhaite réprimer spécifiquement. Cet ADN ou ARN peut être de toute nature, il peut s'agir par exemple d'ARN messager ou ribosomique ou encore de préférence d'un gène.

Avantageusement, chacune des deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprend à la même extrémité 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride.

Avantageusement les deux séquences oligonucléotidiques ont la même taille.

Du fait de la loi d'appariement des bases, on désignera aussi indistinctement ci-après par oligonucléotide de l'invention, l'une ou l'autre des séquences de l'oligonucléotide double brin de l'invention qui est complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN que l'on souhaite réprimer spécifiquement et qui peut donc être aussi simple ou double brin(s).

Les oligonucléotides de l'invention peuvent être de nature ribonucléotidique, désoxy ribonucléotidique ou mixte. On préfère toutefois que l'oligonucléotide complémentaire de la séquence cible, aussi désigné brin antisens, soit majoritairement de nature ribonucléotidique. Le brin sens peut être de nature ribonucléotidique désoxy ribonucléotidique ou mixte. Des exemples d'oligonucléotides de l'invention de type ARN/ARN ou ADN/ARN sont donnés dans la partie expérimentale ci-après.

En effet, les hybrides ARN/ARN sont plus stables que les hybrides ADN/ADN ou ADN/ARN et beaucoup plus stables que les acides nucléiques simples brins utilisés dans des stratégies anti-sens.



On entend aussi par oligonucléotide, un polynucléotide de 2 à 100, et plus généralement de 5 à 50, nucléotides de type ribo-, désoxyribo- ou mixte.

La partie de la séquence oligonucléotidique qui est hybridée et complémentaire de la séquence cible a de préférence une taille comprise entre 15 et 25 nucléotides et tout préférentiellement de 20 à 23 nucléotides.

Les oligonucléotides doubles brins de l'invention comprennent, de préférence à l'extrémité 3' de chaque brin, de 1 à 5 nucléotides de préférence de 2 à 3 et tout préférentiellement 2 nucléotides débordant de l'hybride. Ces nucléotides débordant de l'hybride peuvent être ou non complémentaire de la séquence cible. Ainsi, dans une forme de réalisation particulière de l'invention, les nucléotides débordant de l'hybride sont des nucléotides quelconque par exemple des Thymines.

On peut représenter un oligonucléotide double brin de l'invention de la façon suivante, où chaque tiret correspond à un nucléotide et où chaque brin comprend à son extrémité 3' deux thymines débordant de l'hybride :

5'-----TT3'  
3'TT-----5'

La séquence des oligonucléotides de l'invention est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un gène que l'on souhaite réprimer spécifiquement. Bien que l'on préfère des oligonucléotides parfaitement complémentaires de la séquence cible, on entend par substantiellement complémentaire, le fait que la séquence oligonucléotidique peut comprendre quelques nucléotides mutés par rapport à la séquence cible dès lors que les propriétés de répression du gène visé ne sont pas altérées. Ainsi, une séquence oligonucléotidique de l'invention peut comprendre de 1 à 3 nucléotides mutés.

Ces nucléotides mutés peuvent donc être ceux débordant de l'hybride ou des nucléotides à l'intérieur de la séquence oligonucléotide.

Ainsi un oligonucléotide de l'invention peut être un hybride parfait ou comprendre un ou plusieurs mismatch au sein du double brin. On préfère toutefois que la partie de la séquence oligonucléotidique qui est hybridée soit parfaitement complémentaire de la séquence cible alors que les nucléotides débordant de l'hybride peuvent être quelconques et notamment des thymines. On entend ainsi également par parfaitement complémentaire le fait que l'oligonucléotide de l'invention soit complémentaire d'une séquence qui appartient à un ADN ou ARN d'un gène muté. Les oligonucléotides de l'invention peuvent permettre ainsi de discriminer entre la séquence du gène sauvage et du gène muté ce qui peut présenter un intérêt particulier tant dans l'analyse des gènes que dans les utilisations thérapeutiques des oligonucléotides de l'invention.

Les oligonucléotides de l'invention sont généralement constitués de bases nucléotidiques naturelles (A, T, G, C, U), mais peuvent aussi comprendre des nucléotides modifiés ou des nucléotides portant des groupements réactifs ou des agents de pontage ou agents intercalant pouvant réagir avec la séquence cible complémentaire à l'oligonucléotide.

Les oligonucléotides de l'invention peuvent être préparés par les méthodes conventionnelles de synthèse chimique ou biologique des oligonucléotides.

L'invention envisage aussi les oligonucléotides couplés à des substances favorisant ou permettant leur pénétration, le ciblage ou l'adressage dans les cellules, il peut s'agit de lipides, de protéines, polypeptides ou peptides ou de toute autre substance naturelle ou

synthétique. En effet, les oligonucléotides de l'invention sont destinés à être internalisés dans les cellules et avantageusement dans certains cas, jusque dans le noyau des cellules, où ils vont interagir avec des molécules d'acide nucléiques portant la séquence cible de l'oligonucléotide. De même, il peut être intéressant de favoriser leur pénétration dans un tissu particulier comme une tumeur, l'os, etc.

Les oligonucléotides de l'invention sont utiles pour réprimer de manière très efficace et très spécifique un gène ou un ensemble de gènes et donc pour le traitement de nombreuses pathologies humaines. Ils constituent aussi un outil de recherche pour l'investigation et la compréhension de la fonction de gènes. L'invention a donc pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant un oligonucléotide ou un ensemble de nucléotides différents et l'utilisation de ces oligonucléotides, seuls ou couplés à des substances de transport, comme médicament.

Les oligonucléotides de l'invention peuvent être mis en œuvre dans des applications ex vivo par exemple lors de greffe. Ainsi, les oligonucléotides peuvent être soit transfectés dans des cellules, notamment tumorales, qui seront ensuite injectées soit injectés dans les tissus par exemple des tumeurs déjà développées, par exemple par voie locale, systémique ou aérosols etc, avec agents de vectorisation éventuellement nécessaires.

Les oligonucléotides seront utilisés à des concentrations suffisantes en fonction de l'application et de la forme d'administration utilisée avec des excipients pharmaceutiques appropriés. Suivant la nature des oligonucléotides (ADN/ARN ou ARN/ARN) des doses différentes pourront être utilisées pour obtenir l'effet biologique recherché.

Les oligonucléotides de l'invention sont également utiles comme outils de diagnostic permettant d'établir *in vitro* le profil génétique d'un patient à partir d'un échantillon cellulaire de celui-ci. La mise en œuvre des oligonucléotides de l'invention dans un tel procédé d'analyse permet de connaître ou d'anticiper la réponse des cellules cancéreuses de ce patient et d'établir un traitement personnalisé ou encore d'ajuster le traitement d'un patient.

Les oligonucléotides de l'invention présentent plusieurs avantages par rapport aux agents chimiothérapeutiques classiques :

- Les hybrides ARN-ARN sont plus stables que les hybrides ADN-ADN ou ADN-ARN et beaucoup plus stables que les acides nucléiques simples brins utilisés dans des stratégies anti-sens.

- Ils constituent des composés naturels, aucune réaction immunologique ou d'intolérance médicamenteuse n'est *a priori* à craindre.

- Les expériences de transfections réalisées dans le cadre de l'invention montrent une bien meilleure pénétration des RNAi dans les cellules tumorales que celle obtenue avec des plasmides. Ce point est essentiel dans le cas de cellules tumorales qui sont généralement très difficiles à transfecter.

- Les expériences d'injection systémique de siRNA *in vivo* montrent une très bonne pénétration de ces molécules dans les tissus.

- Il est aisé de mélanger plusieurs RNAi entre eux afin de prendre pour cibles plusieurs gènes cellulaires en même temps.

Les oligonucléotides de l'invention et les compositions les contenant sont utiles pour le traitement ou la prévention des maladies infectieuses ou virales, en

particulier le SIDA, les maladies infectieuses non conventionnelles, en particulier ESB et Kreutzfeld Jacob. Ils sont tout particulièrement indiqués pour traiter des maladies virales à l'origine de cancers. Le tableau ci-dessous rapporte des exemples de virus impliqués dans des pathologies cancéreuses chez l'homme.

Tableau 1

| Virus                              | Type de cancer humain associé  |
|------------------------------------|--|
| Virus de l'hépatite B (VHB)        | Carcinome du foie  |
| Virus d'Epstein-Barr (EBV)         | Lymphome de Burkitt, cancer nasopharyngé, maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, cancer gastrique, cancer du sein. |
| Herpèsvirus humain 8 ou HHV-8/KSHV | Sarcome de Kaposi (SK), lymphomes primitif des séreuses (PEL), maladie de Castelman multifocale (MCD)                      |
| VPH                                | Col de l'utérus, tête, cou, peau, nasopharynx  |
| Virus des lymphocytes T (HTLV)     | Leucémie de type T   |
| Virus de l'hépatite C (VHC)        | Carcinome du foie  |

Les oligonucléotides de l'invention et les compositions les contenant sont encore utiles pour le traitement ou la prévention des maladies liées à une hypervascularisation comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'angiogénèse tumorale, les rétinopathies diabétiques, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde.

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont permis de montrer que ces oligonucléotides sont particulièrement adaptés pour réprimer des gènes nocifs impliqués dans la cancérisation et sont donc tout particulièrement utiles pour le traitement ou la prévention des cancers et plus généralement des maladies oncologiques.

Un traitement anti-cancéreux idéal doit entraîner la mort de la cellule tumorale tout en évitant

les phénomènes de résistance. La mort cellulaire peut être obtenue par :

- Inhibition de la division cellulaire, blocage du cycle cellulaire,

- Induction de l'apoptose des cellules tumorales,

- Induction de la sénescence,

- Induction de la nécrose,

- Induction de la différenciation. Dans ce cas, les traitements conduisent la cellule à redevenir normale.

Ainsi, l'invention s'intéresse tout particulièrement à un oligonucléotide ou un ensemble d'oligonucléotides différents, comportant chacun une séquence oligonucléotidique complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger d'un gène dont la répression induit l'apoptose, ou la sénescence, ou la nécrose, ou la différenciation des cellules tumorales ou empêche leur division ou plusieurs de ces phénomènes.

L'induction de l'apoptose des cellules tumorales est basée sur le fait que la fonction de nombreux gènes cellulaires (par exemple membres de la famille BCL2, BCL XL) est de protéger les cellules de l'apoptose. La perte d'expression de ces gènes induite par RNAi permet donc le passage en apoptose.

La mort cellulaire peut également être provoquée par la perte d'adhésion des cellules à la matrice (anoïkis). Cet effet peut être obtenu en perturbant la balance entre protéases et inhibiteurs de protéases dans les tumeurs et leur environnement stromal. Cette perturbation a par ailleurs pour effet de diminuer les capacités des cellules tumorales à envahir les tissus sains et à se métastaser. Les siRNA peuvent donc être utilisés pour empêcher la synthèse de protéines des familles des

métallo protéases matricielles (MMP), des métallo protéases matricielles membranaires, de leurs inhibiteurs (TIMPs), ainsi que celle des activateurs des inhibiteurs des protéases comme par exemple PAI-1 et des protéases elles-mêmes comme par exemple l'urokinase.

L'induction de la sénescence repose sur le fait que les cellules normales ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois. Ce nombre est programmé, environ 50 divisions par exemple pour des fibroblastes embryonnaires, et "mesuré" par la longueur des télomères qui se raccourcit au fur et à mesure des divisions cellulaires. En deçà d'une certaine taille, les télomères ne sont plus fonctionnels et la cellule, incapable de se diviser, entre en sénescence. Dans les cellules germinales cependant, cette longueur est maintenue constante par l'action d'une enzyme, la télomérase. La télomérase est ré-exprimée dans de nombreux cancers, ce qui permet aux cellules tumorales de se multiplier indéfiniment. Un RNAi bloquant l'expression de la télomérase serait sans conséquence sur les cellules somatiques normales et devrait conduire les cellules tumorales vers la sénescence.

Le blocage de la division cellulaire conduit également les cellules à la sénescence. Ce blocage peut être obtenu en inhibant des récepteurs cellulaires essentiels. Ces récepteurs peuvent appartenir suivant la nature de la cellule soit à la classe des récepteurs des facteurs de croissance (EGF, SST2, PDGF, FGF notamment), que ceux-ci soient ou non mutés, soit à celle des récepteurs nucléaires d'hormones (androgènes, œstrogènes, glucocorticoïdes notamment).

Les récepteurs d'hormones sont fréquemment mutés dans les cancers, et l'invention concerne dans ce cas l'utilisation d'oligonucléotides reconnaissant les formes mutées de ces récepteurs et qui n'inhibent pas la synthèse

des formes sauvages. Ceci permet par exemple dans le cas des carcinomes prostatiques devenus résistants par mutation du récepteur des androgènes de traiter par voie systémique les patients avec des siRNA qui bloquent la synthèse du récepteur muté sans induire d'effets de castration liés à l'inhibition des formes sauvage du récepteur dans d'autres organes. Un exemple d'utilisation d'oligonucléotides reconnaissant des formes mutées du récepteur est présenté.

Le cycle cellulaire peut également être arrêté en inhibant la synthèse de protéines indispensables à son déroulement comme par exemple les cyclines, kinases dépendantes des cyclines, enzymes de réplication de l'ADN, facteurs de transcription tels que E2F.

L'induction de la nécrose résulte du besoin des cellules tumorales en oxygène et en nutriments. Initialement une tumeur assure son développement à partir des vaisseaux préexistants de l'hôte. Au-delà de 1 à 2 mm de diamètre, les cellules situées au centre de la tumeur se trouvent en hypoxie. Cette hypoxie, par l'intermédiaire d'une proline hydroxylase, entraîne la stabilisation du facteur de transcription Hif1 $\alpha$ , dont la séquence SEQ ID NO. 59 est donnée en annexe, qui, en se fixant sur des séquences HRE dans les promoteurs de ses gènes cibles, déclenche la réaction hypoxique. Cette réaction conduit à l'activation d'une centaine de gènes permettant d'activer notamment la voie de la glycolyse anaérobie, la réponse au stress et l'angiogénèse. Ce dernier mécanisme active en particulier le gène du VEGF, dont la séquence SEQ ID NO. 60 est donnée en annexe, principal facteur angiogénique tumoral.

Ainsi des oligonucléotides selon l'invention bloquant par exemple l'expression du facteur de transcription Hif1 $\alpha$  ou par exemple celle du VEGF mettent les cellules tumorales dans l'incapacité à monter une



réponse hypoxique ou angiogénique. L'angiogénèse est un mécanisme normalement réprimé chez l'adulte à l'exception du cycle menstruel (utérus oviaires). L'inhibition de ce mécanisme a donc peu de conséquences pour les tissus normaux.

En conséquence, l'invention se rapporte à un oligonucléotide dont l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant :

- le facteur de transcription Hif1 $\alpha$ ;
- une ou plusieurs des isoformes du VEGF A ou d'un membre de la famille de ce facteur de croissance.

Dans certains cancers, le phénotype tumoral résulte de, ou est maintenu par, l'expression d'une protéine normalement absente des cellules normales. Cette protéine peut résulter de l'expression actuelle ou ancienne d'un génome viral dans la cellule comme celui du virus du papillome, HPV, ou du virus de l'hépatite B. Cette protéine peut également résulter de la mutation (ponctuelle, délétion, insertion) d'un gène cellulaire normal. Dans ce cas, il est fréquent que la protéine mutée ainsi produite possède des propriétés transdominantes négatives par rapport à la protéine normale. La spécificité des siRNA permet d'inhiber la synthèse de la protéine mutante sans bloquer la synthèse des protéines sauvages. Deux exemples concernant des formes mutées de la protéine p53 et du récepteur des androgènes sont rapportés dans la partie expérimentale ci-après.

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont permis de montrer que ces oligonucléotides sont particulièrement adaptés pour réprimer des gènes nocifs impliqués dans la cancérisation et tout particulièrement à ceux conduisant à la formation

de protéine de fusion dans les cellules cancéreuses, comme la protéine de fusion PML-RAR alfa.

En conséquence, l'invention se rapporte tout particulièrement à des oligonucléotides dont la séquence est complémentaire d'une séquence cible appartenant à un gène résultant d'une translocation chromosomique de façon à inhiber les effets de la protéine de fusion exprimée par ce gène. Ainsi, la séquence cible est celle correspondant à la séquence de la jonction de la protéine de fusion.

Le tableau 2 de l'annexe A à la fin de la présente description est une liste non exhaustive des protéines de fusion représentant des cibles thérapeutiques ou diagnostiques pour les oligonucléotides de l'invention.

Le fait de cibler avec un oligonucléotide de l'invention, la jonction entre deux gènes, par exemple les deux gènes *pml* et *rar $\alpha$* , permet d'aboutir à l'inhibition spécifique de la protéine de fusion sans affecter le rôle biologique des protéines naturelles qui peuvent être codées par le second allèle. Cette forme de mise en œuvre de l'invention englobe donc toutes les protéines de fusion impliquées dans la cancérogénèse, particulièrement les leucémies. Les formes réciproques si elles existent, ainsi que tous les variants des protéines de fusion citées en annexe constituent également des cibles de l'invention. L'invention concerne donc tout particulièrement, l'utilisation des oligonucléotides comme défini ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des maladies résultant de l'expression d'une protéine de fusion, tout particulièrement dans les cancers.

Les thérapies anti-cancéreuses actuelles prennent pour cible les cellules cancéreuses, par différentes approches, prises isolément ou combinées entre elles (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie, immunothérapie). Les échecs thérapeutiques sont massivement

5 dus soit à des cellules n'ayant pas été atteintes par le traitement soit, et majoritairement, à des cellules ayant muté en réponse au traitement. Cette capacité de mutation est grandement facilitée par l'instabilité génétique des cellules tumorales. L'inhibition de la vascularisation tumorale, privant les cellules d'oxygène et de nutriments, a depuis quelques années ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques en cancérologie. Cette stratégie, complémentaire des précédentes, prend pour cible la cellule endothéliale normale de l'hôte, génétiquement stable, et donc théoriquement peu susceptible de muter. De nombreux essais cliniques visant à inhiber l'angiogénèse tumorale par différentes approches sont en cours dans le monde. Cependant, les premiers résultats rapportés semblent assez décevants.

20 Les Inventeurs ont démontré que des tumeurs sont capables de compenser les effets d'inhibiteurs de l'angiogénèse, en sélectionnant des sous-populations de cellules sécrétant de fortes concentrations de facteurs pro angiogéniques.

25 Les tumeurs ne sont pas constituées de cellules homogènes quant à leur expression génique. Ceci est attesté par de très nombreuses études dans lesquelles des immunomarquages ont été réalisés pour une grande variété d'antigènes dans les tumeurs. Macroscopiquement, une tumeur est fréquemment composée de régions hautement vascularisées côtoyant des zones de nécrose ou au contraire avasculaires.

30 Cette hétérogénéité tumorale favorise l'échappement des tumeurs aux traitements appliqués, quelle qu'en soit la nature. Plus la diversité de l'expression génique dans une tumeur est grande plus la probabilité qu'il existe au moins une cellule capable de résister à un agent anti-tumoral est en effet élevée. Il apparaît dès lors essentiel d'associer différentes stratégies afin de

réduire tout d'abord l'hétérogénéité tumorale et d'éviter les phénomènes d'échappement.

L'invention s'intéresse tout particulièrement à des siRNAs inhibiteurs de l'expression de gènes responsables de l'inactivation de la p53 et à leur utilisation dans le traitement des cancers. La p53 est le produit d'un gène suppresseur de tumeurs ou anti-oncogène, muté dans plus de 50% des tumeurs chez l'homme. La p53 est ainsi considérée comme un « gardien du génome ». Elle est activée dans les cellules en cas de stress génotoxique et participe à divers processus dont l'induction du processus de mort programmée.

Dans 74% des cas de mutation monoallélique, l'inactivation de la p53 est due à une mutation ponctuelle aboutissant à l'expression d'une protéine de taille normale, mais mutée. On considère généralement que la forme mutée forme des hétéromères avec le produit de l'allèle sauvage sur lequel elle agit comme un « transdominant négatif » et bloque son activité. La forme mutante semble également avoir une activité oncogénique en elle-même. Ainsi, des formes mutées de la p53 sont capables d'activer le gène MDR, qui facilite la résistance des cellules cancéreuses aux chimiothérapies. De plus, l'expression de mutants de la p53 est associée à une plus forte angiogenèse tumorale, sans doute en raison du fait que les formes mutantes de la p53 ne sont plus capables de stimuler la transcription du gène de la thrombospondine, l'un des plus puissants répresseurs de l'angiogénèse, et activent le VEGF et le bFGF, deux puissants activateurs de l'angiogénèse. De plus, les cellules dans lesquelles une forme mutée de la p53 s'exprime perdent divers niveaux de régulation. En particulier elles ne sont plus capables d'entamer un processus de mort programmée, qui constitue l'un des processus majeurs de protection contre la tumorigenèse. La

restauration d'une activité p53 sauvage entraîne, dans des cellules tumorales en culture, la restauration de cette réponse cellulaire. Ainsi, l'inhibition de l'expression des formes mutées de la p53 représente potentiellement un outil puissant en thérapie anti-cancéreuse.

Il n'y a, à l'heure actuelle, aucun moyen efficace de restaurer une activité p53 dans les cellules cancéreuses humaines. En ce qui concerne les cancers dans lesquels les deux allèles sont inactivés, des tentatives de restauration de l'activité p53 par thérapie génique sont envisagées. Ces approches sont compliquées par l'utilisation de vecteurs viraux et se montrent pour le moment peu efficaces.

Par ailleurs, il a été observé spécifiquement dans les cancers cervicaux liés à l'infection par le virus HPV des cellules du col de l'utérus, que la p53 peut-être inactivée par la surexpression d'une protéine virale. En effet, ce virus code pour une protéine, la protéine E6, qui inactive la p53. Dans ce type de cancers, c'est l'inhibition de la protéine E6 qui pourra restaurer une activité p53 sauvage.

L'invention vise à offrir de nouveaux moyens permettant d'activer la p53 en inhibant l'expression de gènes responsables de son inactivation. Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de la présente invention ont permis de mettre en évidence qu'il était ainsi possible de réprimer de manière très efficace et très spécifique l'expression d'une forme mutante de la p53.

L'invention concerne des oligonucléotides présentant une séquence complémentaire d'une séquence polynucléotidique spécifique du gène de la p53 mutée. Il s'agit donc d'oligonucléotides dont la séquence porte une mutation par rapport à la séquence de la p53 sauvage. La séquence du gène sauvage de la p53 est indiquée dans la liste de séquences en annexe sous le numéro SEQ ID NO.1.

Les différentes mutations pouvant intervenir sur la séquence de la p53 sont indiquées dans le tableau 3 de l'annexe B à la fin de la présente description.

5 Les mutations les plus fréquemment observées dans les pathologies cancéreuses sont reportées dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 4

| Position | P53 sauvage          | SEQ ID No.    |
|----------|----------------------|---------------|
| R273H    | GAGGTGCGTGTTTGTGC    | SEQ ID No. 61 |
| R248Q    | gcaTgaaccggaggcccaT  | SEQ ID No. 62 |
| R248W    | gcaTgaaccggaggcccaT  | SEQ ID No. 63 |
| R249S    | gcaTgaaccggaggcccaT  | SEQ ID No. 64 |
| G245S    | CTGCATGGGCGGCATGAAC  | SEQ ID No. 65 |
| R282W    | TGGGAGAGACCGGCGCACA  | SEQ ID No. 66 |
| R175H    | TGTGAGGCACTGCCCCAC   | SEQ ID No. 67 |
| C242S    | TAACAGTTCCTGCATGGGCG | SEQ ID No. 68 |
| Position | P53 mutée            |               |
| R273H    | GAGGTGCATGTTTGTGC    | SEQ ID No. 69 |
| R248Q    | gcaTgaacCAgaggcccaT  | SEQ ID No. 70 |
| R248W    | GCATGAACTGGAGGC CAT  | SEQ ID No. 71 |
| R249S    | gcaTgaaccggagTcccaT  | SEQ ID No. 72 |
| G245S    | CTGCATGGGCGGCATGAAC  | SEQ ID No. 73 |
| R282W    | TGGGAGAGACTGGCGCACA  | SEQ ID No. 74 |
| R175H    | TGTGAGGCGCTGCCCCAC   | SEQ ID No. 75 |
| C242S    | TAACAGTTCCTCCATGGGCG | SEQ ID No. 76 |

10 Ainsi, des oligonucléotides selon l'invention sont complémentaires d'une séquence cible appartenant au gène de la p53 muté portant l'une au moins des mutations données dans le tableau 3 et tout particulièrement l'une au moins des mutations du tableau 4 ci-dessus.

15 Ces oligonucléotides sont capables de discriminer de manière efficace entre la forme sauvage et la forme mutée de la p53. En effet, la stratégie est de bloquer l'expression de la forme mutée pour réactiver la

forme sauvage et induire dans les cellules un processus de mort programmée pour lequel la forme sauvage est indispensable, et/ou bloquer tout autre processus induit par la forme mutée de la p53. En outre, cette capacité de discrimination des oligonucléotides de l'invention permet de ne toucher que les cellules cancéreuses et d'épargner les cellules normales, qui n'expriment pas cette forme mutée de la p53.

L'invention a donc aussi pour objet le traitement ou la prévention des maladies induites par une inactivation de la protéine p53 et tout particulièrement les cancers résultant de l'expression de la protéine p53 mutée et les cancers résultant de l'expression de gènes inhibiteurs de la p53. L'invention a encore pour objet de prévenir l'apparition de cancers chez les sujets exprimant une forme mutée de la p53, comme dans le cas du syndrome de Li Fraumeni.

La P53 peut être inactivée à travers plusieurs mécanismes distincts. En particulier, dans la majorité des cancers cervicaux, la P53 est inactivée par une protéine codée par le virus du papillome humain, la protéine E6. E6 entraîne l'ubiquitinylation de la P53 ce qui conduit à sa dégradation par le protéasome. Dans ce cas, l'expression de la P53 peut être restaurée par l'inhibition de l'expression de la protéine E6. L'invention concerne également des oligonucléotides présentant une séquence complémentaire d'une séquence polynucléotidique spécifique du gène de la protéine E6 de HPV. La séquence du gène de la protéine E6 de HPV est donnée à la figure 6A ainsi que dans la liste de séquences en annexe sous le numéro SEQ ID NO 2.

Comme indiqué précédemment, une stratégie selon l'invention a pour but de bloquer à l'aide de RNAi l'expression du récepteur des androgènes dans les carcinomes. La séquence du récepteur des androgènes est

donnée dans la liste de séquence en annexe sous le numéro SEQ ID NO. 77. Pour traiter les carcinomes avant qu'ils ne soient devenus résistants ou ceux qui le sont devenus par amplification du récepteur sans mutation, des siRNA homologues d'une région pour laquelle aucune mutation n'a été décrite dans les banques de données des mutations du récepteur des androgènes (notés siRNA AR) ont été utilisés. Pour traiter spécifiquement les carcinomes prostatiques devenus androgéno résistants par mutation, un séquençage de l'ARNm codant pour le récepteur sera effectué dans les cellules du patient afin de concevoir une séquence spécifique de la mutation, permettant de traiter le patient sans conséquence pour les cellules normales. Un exemple est présenté par l'utilisation de siRNA reconnaissant spécifiquement la mutation du récepteur des androgènes présente dans la lignée cellulaire LNCaP (siRNA LNCaP).

En conséquence, l'invention se rapporte à des oligonucléotides substantiellement complémentaires d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager codant le récepteur aux androgènes muté ou non muté. Il s'agit par exemple du récepteur aux androgènes portant l'une au moins des mutations données dans le tableau 5 de l'annexe C. Ces oligonucléotides de l'invention spécifiques du récepteur aux androgènes sont utiles pour traiter ou prévenir les maladies androgéno-dépendantes, comme par exemple le cancer de la prostate.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples qui suivent concernant :

- Exemple 1 : Inhibition de la protéine PML-RAR $\alpha$  associée à la leucémie aiguë promyélocytaire (APL).
- Exemple 2 : Inhibition de l'angiogénèse tumorale induite par le VEGF.



- Exemple 3 : Inhibition de la réponse hypoxique induite par HIF1  $\alpha$ .

- Exemple 4 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes des récepteurs des androgènes dans les cellules de carcinome prostatique.

- Exemple 5 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes de la protéine p53.

- Exemple 6 : Inhibition de la protéine virale E6.

- Exemple 7 : Utilisation des hybrides ADN/ARN pour inhiber l'expression de différentes protéines.

- Exemple 8 : Administration *in vivo* de siRNA par différentes voies.

Il est fait référence dans les exemples aux figures dans lesquelles :

- La figure 1A est une représentation schématique des protéines RAR $\alpha$ , PML et de la protéine de fusion associée, PML-RAR $\alpha$ . La figure 1B représente les résultats de transfections avec un siRNA dirigé contre PML-RAR $\alpha$ .

- La figure 2 concerne l'inhibition de l'expression du VEGF par des siRNA dirigés contre cette protéine et les conséquences de cette inhibition. La figure 2A représente l'immunodétection du VEGF dans des cellules cJ4 ou LNCaP transfectées par le siRNA contrôle ou un siRNA dirigé contre le VEGF. La figure 2B représente la quantification par ELISA du VEGF dans le milieu conditionné des cellules cJ4 transfectées par le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF en fonction du temps après la transfection. La figure 2C représente la courbe de croissance chez des souris nudes de tumeurs provenant de l'injection sous cutanée de  $10^6$  cellules cJ4 non transfectées, transfectées par le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF. La figure 2D représente l'aspect des tumeurs au jour 7 après injection des cellules. La figure 2E représente l'immunodétection du

VEGF dans des tumeurs provenant de l'injection de cellules cj4 transfectées avec le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF après 12 jours de développement in vivo.

- La figure 3 concerne l'effet de l'inhibition par un siRNA spécifique de l'expression d'un facteur de transcription, HIF1alpha, sur la réponse transcriptionnelle à l'hypoxie. La figure représente la mesure de l'activité d'un reporter VEGF luciférase en réponse à l'hypoxie dans des cellules cJ4 non transfectées, transfectées par le siRNA contrôle ou par le siRNA dirigé contre HIF1alpha.

- La figure 4 concerne l'inhibition par des siRNA spécifiques de l'expression du récepteur des androgènes dans des cellules et les conséquences fonctionnelles de ces inhibitions. La figure 4A représente la détection par immunoblot de l'expression du récepteur des androgènes 48h après transfection des cellules LNCaP par un siRNA contrôle ou un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes (AR). La figure 4B représente la mesure de l'activité d'un reporter 4xARE luciferase au R1881 dans divers clones de la lignée LNCaP non transfectée, ou transfectée par le siRNA contrôle ou le siRNA AR. La figure 4C représente la comparaison de la réponse au R1881 de cellules LNCaP non transfectées (100%), et des cellules LNCaP transfectées par un siRNA contrôle, un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes (AR) ou un siRNA reconnaissant spécifiquement une mutation ponctuelle présente dans le récepteur des androgènes de la lignée LNCaP. La figure 4D représente la croissance chez des souris nues de tumeurs résultant de l'injection sous cutanée de cellules LNCaP transfectées par un siRNA contrôle ou par un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes. La figure 4E représente la croissance de tumeurs LNCaP chez des souris ayant reçu au 40e jour après implantation des cellules une injection intraveineuse dans la veine de la queue de 2µg de siRNA dirigés contre le VEGF

ou de siRNA contrôle. La figure 4F représente la croissance de tumeurs LNCaP chez des souris ayant reçu au 34e et au 40e jour après implantation des cellules tumorales une injection intrapéritonéale de 2µg de siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes ou de siRNA contrôle.

- La figure 5 concerne l'inhibition de l'expression de formes sauvages ou mutantes de la p53 par des siRNA et des conséquences fonctionnelles de ces inhibitions. La figure 5A représente la séquence de protéine p53 humaine. La figure 5B représente l'inhibition spécifique et dépendante de la dose par des siRNA de l'expression de formes sauvages ou mutantes de la p53 transfectées dans des cellules ne l'exprimant pas initialement. La figure 5C représente l'inhibition spécifique par des siRNA de l'expression simultanée ou non de formes sauvages ou mutantes de la p53 transfectées dans des cellules ne l'exprimant pas initialement. La figure 5D représente l'inhibition de l'expression de la p53 endogène sauvage ou d'une forme mutante transfectée de p53 par des siRNA. La figure 5E représente l'effet de l'inhibition de la p53 par des siRNA sur la résistance à un stress génotoxique. Les figures 5 F, G, H et I montrent l'inhibition de l'expression d'un forme mutante de la p53 dans les cellules d'un patient atteint du syndrome de Li Fraumeni sur le niveau de l'ARNm (5G), et l'expression de la protéine par immunoblot (GF) ou en immunofluorescence indirecte (5H) et les conséquences sur la résistance de ces cellules à un stress génotoxique. La figure 5J montre l'inhibition par les siRNA spécifiques de la transcription dépendante de la p53 dans des cellules exprimant par transfection des formes sauvages ou mutantes de la p53. La figure 5K montre l'inhibition de l'expression d'un des gènes cibles de la p53, la p21, protéine inhibitrice de la prolifération cellulaire, par la coexpression de formes mutantes de la p53 et la restauration de cette expression

par traitement des cellules avec un siRNA inhibant la synthèse de la forme mutante de la p53.

- La figure 6 concerne l'inhibition de l'expression de la protéine E6 du virus du papillome humain HPV par des siRNA spécifiques et les conséquences de cette inhibition. La figure 6 A représente la séquence de la protéine HPV. La figure 6B représente l'effet de l'inhibition par des siRNA spécifiques de l'expression de la protéine E6 de HPV dans des cellules qui expriment ce virus, sur l'expression de la p53 et de la p21. Les figures 6C et 6D représentent l'effet de l'inhibition de l'expression de la protéine E6 de HPV sur le cycle cellulaire.

- La figure 7 concerne l'utilisation de siRNA hybrides, comportant des bases ADN et des bases ARN. Les figures 7A et 7B représentent l'effet de siRNA hybrides ADN/ARN sur l'expression de la GFP exprimée par transfection dans des cellules. La figure 7C compare l'effet de siRNA ARN/ARN, ADN/ARN ou ARN/ADN à dose constante sur l'inhibition de la transcription induite par le récepteur des androgènes. Les figures 7D et 7E représentent les effets d'une substitution de bases ARN par des bases ADN dans la séquence de siRNA inhibant la synthèse de la p53.

- La figure 8 concerne l'inhibition de la luciférase dans des tumeurs exprimant cette enzyme par injection de siRNA par voie sous cutanée, ou intra-tumorale ou intra-péritonéale ou intra-veineuse

#### EXEMPLE 1 : INHIBITION DE LA PROTEINE PML-RAR $\alpha$ ASSOCIEE A LA LEUCEMIE AIGUE PROMYELOCYTAIRE (APL).

##### I - Introduction.

La leucémie aiguë promyélocytaire (APL) est due à la translocation t(15 ;17) sur le chromosome 15. Chez les patients atteints, le récepteur de l'acide rétinoïque RAR $\alpha$

(RAR $\alpha$ ) est fusionné à la protéine PML (*promyelocytic leukemia protein*) générant ainsi la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$ . Jusqu'à ce jour, cinq protéines de fusion mettant en jeu le RAR $\alpha$  ont été identifiées. Tous ces types de leucémies impliquent le récepteur RAR $\alpha$  et sont cliniquement similaires, ce qui suggère que la rupture de la voie de transduction de l'acide rétinoïque est cruciale dans la pathogenèse des leucémies APL.

La protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  a gardé les domaines de liaison à l'ADN et à l'acide rétinoïque du RAR $\alpha$ . Il a été montré que la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  réprime l'expression des gènes cibles de l'acide rétinoïque et provoque ainsi le blocage de la différenciation des cellules promyélocytaires. Seule l'administration de doses pharmacologiques d'acide rétinoïque permet la levée de la répression transcriptionnelle exercée par PML-RAR $\alpha$  et la reprise de la différenciation cellulaire. En outre, la portion protéique PML de la protéine de fusion pourrait également intervenir dans le mécanisme du blocage de la voie de transduction par l'acide rétinoïque. Dans la mesure où PML fonctionne comme un inhibiteur de croissance et un agent apoptotique et qu'elle est nécessaire pour l'expression de certains gènes induit par l'acide rétinoïque, l'effet dominant négatif de PML-RAR $\alpha$  sur PML pourrait permettre aux cellules d'acquérir une capacité de croissance, une résistance à l'apoptose et un arrêt de la différenciation.

Des études de biologie cellulaire sur PML ont montré que cette protéine possède une localisation particulière dans le noyau, dans des structures particulières appelées corps nucléaires. Il semble que le rôle de ces structures soit en relation directe avec le rôle antioncogène de PML. Dans les cellules malignes APL, la protéine PML-RAR $\alpha$  provoque, par hétérodimérisation avec PML, la délocalisation de PML des corps nucléaires vers des

structures microponctuées pouvant correspondre à des sites d'ancrage de PML-RAR $\alpha$  sur la chromatine. Cette délocalisation pourrait bloquer la fonction pro-apoptotique de PML et son rôle dans la différenciation myéloïde. Plusieurs équipes ont montré que le traitement combiné à l'acide rétinoïque et à l'AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sur des lignées cellulaires qui expriment la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  permet la dégradation des protéines de fusion en même temps qu'une relocalisation de PML sur les corps nucléaires. Cette réorganisation des corps nucléaires restaure les fonctions de PML et contribue à la reprise de la différenciation.

Finalement, la protéine chimère PML-RAR $\alpha$  aurait donc un double effet dominant négatif, sur RAR $\alpha$  et sur PML, en permettant à la fois aux cellules d'échapper à l'apoptose et de bloquer la différenciation des promyélocytes ainsi transformés.

Plus de 98% des patients atteints par la leucémie APL présentent la translocation t(15 ;17)(q22 ;q21) qui conduit à la formation de gènes fusionnés PML-RAR $\alpha$  et RAR $\alpha$ -PML. Il existe deux sous-types de protéines de fusion PML-RAR $\alpha$ , les fusions S (short) et L (Long). La forme longue de la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  correspondant à une protéine de 955 acides aminés représente la forme majoritairement exprimée et a donc été prise comme modèle dans cette étude (Annexes A, B et C). Cette protéine comporte les acides aminés 1 à 552 de la protéine PML fusionnés avec les acides aminés 59 à 462 du récepteur  $\alpha$  de l'acide rétinoïque (RAR $\alpha$ ).

## II - Préparation et administration des oligonucléotides.

Des oligonucléotides RNA complémentaires correspondant à la séquence de la jonction du gène de la protéine de fusion, soit 10 nucléotides du gène PML et 10 nucléotides du gène RAR $\alpha$  ont été synthétisés avec adjonction de deux déoxythymidines en 3' (Figure 1). Ces

oligonucléotides ont été hybridés et l'obtention de l'oligonucléotide double-brin a été vérifiée sur gel d'acrylamide.

Les séquences des siRNA PML-RAR et contrôle utilisés (5'-3') sont données ci-dessous.

Contrôle :

FW :

[CAUGUCAUGUGUCACAUCUC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.3)

REV :

[GAGAUGUGACACAUGACAUG]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.4)

PR :

Sens :

[GGGGAGGCAGCCAUUGAGAC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.5)

Antisens :

[GUCUCAAUGGCUGCCUCCCC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.6)

III - Résultats.

Des fibroblastes NIH3T3 ont été cotransfectés avec de la lipofectamine par un vecteur d'expression de la protéine PML-RAR $\alpha$  (100ng) et par 500ng de siRNA contrôle (C) ou dirigés contre PML-RAR $\alpha$  (PR). 48 h après transfection, un western blot (Figure 1B) a été réalisé sur des extraits cellulaires totaux en utilisant un anticorps qui reconnaît la protéine RAR $\alpha$ , entière ou sous forme de protéine de fusion.

La figure 1B montre que la transfection du siRNA PR inhibe très fortement l'expression de la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  par rapport aux cellules transfectées avec le siRNA contrôle (C), sans modifier l'expression de la protéine RAR $\alpha$ .

EXEMPLE 2 : INHIBITION DE L'ANGIOGENESE TUMORALE PAR LE VEGF.

I - Introduction.

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est l'un des plus puissants facteurs angiogéniques

identifiés. Ces facteurs sont surexprimés dans de nombreuses situations d'hypervascularisation pathologiques et notamment dans le développement tumoral. L'inhibition de cette angiogénèse permet de bloquer la croissance tumorale. Notre procédé a pour but d'inhiber l'angiogénèse tumorale en bloquant l'expression de l'un de ces facteurs angiogéniques et dans cet exemple celui du VEGF par les cellules tumorales.

## II - Préparation et administration des oligonucléotides.

Deux oligonucléotides RNA, complémentaires d'une région de la séquence codante du VEGF humain, conservée chez le rat et la souris ont été synthétisés. Deux déoxynucléotides (TT) ont été ajoutés en 3'

### - Séquence des RNAi VEGF :

5' [AUGUGAAUGCAGACCAAAGAA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 7)

5' [UUCUUUGGUCUGCAUUCACAU] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 8)

### - Séquence des RNAi contrôle :

5' [CAUGUCAUGUGUCACAUCUC] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 9)

5' [GAGAUGUGACACAUGACAUG] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 10)

Ces oligonucléotides ou des oligonucléotides contrôle, dont la séquence ne présente aucune homologie avec les séquences répertoriées dans les bases de données, ont été hybridés et transfectés en utilisant le kit polyfect (Qiagen) dans des cellules d'un fibrosarcome de rat (cJ4) ou dans les cellules humaines du carcinome prostatique LNCaP.

## III - Résultats.

48h après transfection, une immunofluorescence indirecte a été réalisée pour détecter l'expression de la protéine dans les cellules. La figure 2A montre une inhibition massive de l'expression du VEGF.

Pour quantifier cet effet, un dosage du VEGF dans des cellules cJ4 transfectées en parallèle avec le RNAi contrôle ou avec le RNAi VEGF a été effectué par ELISA



(quantikine, R&D). Les cellules ont été incubées 48h avant le dosage dans un milieu contenant 1% de sérum. Le dosage a été réalisé 4 jours et 6 jours après la transfection. Dans ces conditions, la figure 2B montre une inhibition de la sécrétion de VEGF de 85% à 4 jours et de 75% à 6 jours et de 60% à 13 jours dans les cellules transfectées avec le RNAi VEGF comparé à celles transfectées avec le RNAi contrôle (figure 2B).

L'effet de l'inhibition de l'expression de VEGF par les cellules tumorales a été testé *in vivo* : 3 jours après transfection, trois groupes de 4 souris nudes femelles de 4 semaines ont été injectés en sous cutané à raison de un million de cellules par souris : Le premier groupe a été injecté avec des cellules non transfectées, le second avec des cellules transfectées par le RNAi contrôle, le troisième par des cellules transfectées avec le RNAi VEGF. Aucune sélection des cellules transfectées n'a été effectuée avant l'injection.

La croissance tumorale a été suivie en mesurant le volume des tumeurs à intervalles réguliers (figure 2C).

Les figures 2C et 2D ne montrent aucune différence significative entre les tailles des tumeurs des groupes A et B. Une très forte réduction du volume tumoral est observée dans le groupe C. L'aspect des tumeurs, beaucoup plus blanches dans le groupe C (Fig 2D) traduit une diminution marquée de la vascularisation tumorale. Après sacrifice des animaux, au jour 12 après l'injection, les tumeurs ont été disséquées, fixées et une immunodétection du VEGF réalisée sur des coupes de ces tumeurs. On observe une très forte réduction de l'expression du VEGF dans les tumeurs du groupe C en comparaison avec celles du groupe B (Figure 2E).

Dans une autre expérience, des tumeurs ont été induites chez des souris nudes males par injection de cellules du carcinome prostatique LNCaP. 40 jours après

injection, le volume des tumeurs ayant atteint 1 à 1,5cm<sup>3</sup>, les souris ont été divisées en deux groupes. Le premier groupe (4 souris) a reçu une injection intraveineuse dans la veine de la queue de 2 microgrammes de siRNA contrôle dans 100µl de PBS. Le second groupe a reçu une dose équivalente de siRNA VEGF dans les mêmes conditions. On observe que le siRNA VEGF, mais pas le siRNA contrôle, induit un arrêt transitoire de la croissance tumorale. (figure 4D).

### EXEMPLE 3: INHIBITION DE LA REPONSE HYPOXIQUE.

#### I - Introduction.

Certaines tumeurs sont capables de se développer dans des conditions de forte anoxie. On observe très fréquemment dans les tumeurs des régions très peu vascularisées. Cette faible sensibilité à l'hypoxie a deux conséquences : d'une part un traitement anti-angiogénique a peu de chances d'être efficace sur ces tumeurs ou ces sous populations tumorales. D'autre part, cette faible vascularisation rend difficile la délivrance de molécules thérapeutiques. Le facteur de transcription Hif1 $\alpha$  régule l'activité de plus de 100 gènes permettant la réponse hypoxique. L'inhibition de ce facteur de transcription dans les tumeurs hypoxiques a pour but de bloquer leur croissance.

#### II - Préparation des oligonucléotides.

##### - RNAi Hif1 $\alpha$

5' [CAUGUGACCAUGAGGAAAUGA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 11)

5' [UCAUUUCCUCAUGGUCACAUG] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 12)

##### - RNAi contrôle

5' [GAUAGCAAUGACGAAUGCGUA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 13)

5' [UACGCAUUCGUCAUUGCUAUC] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 14)

#### III - Résultats.

Le promoteur du VEGF contient un élément de réponse au facteur de transcription Hif1 $\alpha$ . Pour tester in

vitro l'effet d'un RNAi dirigé contre Hif1 $\alpha$ , nous avons transfecté des cellules cJ4 avec un vecteur reporter VEGF-luciférase, seul ou en association avec un RNAi Hif1 $\alpha$  ou contrôle.

24h après transfection, les cellules ont été incubées pendant 18h en milieu sans sérum, additionné ou non de chlorure de Cobalt 100 $\mu$ M afin de produire des conditions hypoxiques puis l'activité luciférase a été mesurée.

La figure 3 montre une inhibition complète de l'induction de la réponse du promoteur VEGF à l'hypoxie a été observée lorsque les cellules sont transfectées avec le RNAi Hif1 $\alpha$  mais pas avec le RNAi contrôle.

#### EXEMPLE 4 : inhibition des formes sauvages ou mutantes des récepteurs des androgènes dans les carcinomes prostatiques.

##### I - Introduction.

Les carcinomes prostatiques sont la deuxième cause de mortalité par cancer pour les hommes dans les pays industrialisés. En France, ils sont la cause de plus de 9500 morts par an. Les cellules épithéliales prostatiques sont dépendantes des androgènes pour leur croissance. Les carcinomes prostatiques sont initialement androgéno-dépendants. Une castration chimique permet dans un premier temps de bloquer la croissance du carcinome. Cependant dans tous les cas, ces carcinomes deviennent androgéno-indépendants et leur pronostic est alors très pessimiste. Cette androgéno-indépendance est due suivant les individus le plus souvent à une mutation du récepteur (lui conférant par exemple une réponse aux oestrogènes ou aux glucocorticoïdes) ou à une amplification du récepteur.

##### II - Préparation des oligonucléotides.

Deux oligonucléotides ARN, complémentaires d'une région de la séquence codante du récepteur androgène

(AR) non muté humain, ont été synthétisés. Deux déoxynucléotides (TT) ont été ajoutés en 3'. Dans d'autres expériences, des siRNA, dénommés LNCaP, reconnaissant spécifiquement la mutation du récepteur des androgènes (T877A) dans les cellules de carcinome prostatique humain LNCaP ont été utilisés.

- AR :

5' [GACUCAGCUGCCCCAUCCACG] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.15)

5' [CGUGGAUGGGGCAGCUGAGUC] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.16)

- Contrôle :

5' [GAUAGCAAUGACGAAUGCGUA] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.17)

5' [UACGCAUUCGUCAUUGCUAUC] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.18)

- LNCap :

5' [GCAUCAGUUCGCUUUUGAC] ARN -TT [ADN] (SEQ ID NO.19)

5' [GUCAAAAGCGAACUGAUGC] ARN -TT [ADN] (SEQ ID NO.20)

Plusieurs sous-clones de la lignée de carcinome prostatique humaine LNCaP ont été utilisés dans cette étude. La lignée originale, LNCaP, est androgéno-dépendante. Les cellules LN70, obtenues par passages répétés de la lignée LNCaP in vitro, ont une diminution de leur réponse aux androgènes. Le clone LNS5, obtenu après passage des cellules chez l'animal, est androgéno-résistant.

III - Résultats.

Des cellules LNCaP ont été transfectées *in vitro* avec des siRNA AR ou des siRNA contrôle en utilisant l'agent de transfection polyfect (qiagen). 48h après transfection, les cellules ont été détachées de leur support. La moitié des cellules a été utilisée pour réaliser une détection par western blot du récepteur des androgènes, l'autre moitié a été remise en culture. Le récepteur des androgènes (bande à 110 kDa) n'est plus détectable par western dans les cellules transfectées par le siRNA AR (Figure 4A). Les cellules transfectées par le

siRNA remises en culture se sont avérées incapables de poursuivre leur croissance, contrairement aux cellules transfectées par le siRNA contrôle.

Le niveau de réponse aux androgènes a été mesuré en transfectant différents clones cellulaires de la lignée LNCaP avec un vecteur rapporteur plaçant la séquence codante de la luciférase en aval d'un promoteur minimal flanqué de 4 répétitions de l'élément de réponse aux androgènes (4xARE). Après transfection, les cellules ont été incubées pendant 18h en absence de sérum et en présence ou en absence d'un analogue métaboliquement stable de la dihydro testostérone, le R1881 (NEN). Le rapport des activités luciférases dans ces deux conditions permet de mesurer le niveau de réponse aux androgènes du vecteur reporter.

Nous avons mesuré l'effet de la cotransfection dans ces cellules du RNAi contrôle ou du RNAi AR sur la réponse aux androgènes des différents clones de la lignée LNCaP.

La figure 4B montre une inhibition complète de la réponse aux androgènes dans les deux clones sensibles aux androgènes : LNCaP et LNCaP p70. Cette méthode ne permet pas de mesurer la réponse du clone LNS5, androgénorésistant, au traitement par le RNAi AR.

Le récepteur des androgènes présent dans la lignée LNCaP est porteur d'une mutation. Nous avons utilisé deux siRNA différents pour inhiber sa synthèse, le siRNA AR précédemment utilisé et le siRNA LNCaP reconnaissant spécifiquement la mutation LNCaP. La réponse aux androgènes a été mesurée comme dans l'expérience 4B (Figure 4C).

Pour étudier l'effet de l'inhibition de l'expression du récepteur des androgènes sur la croissance tumorale in vivo des cellules de carcinome prostatique, des cellules du carcinome LNCaP, transfectées par un siRNA contrôle (groupe A) ou AR (groupe B) ont été injectées en

sous cutané à des souris nudes males. La croissance tumorale a été suivie à intervalles réguliers. On observe que les tumeurs des animaux du groupe B ont démarré plus tardivement que celles du groupe A et que le volume des tumeurs du groupe B au 48e jour est nettement plus petit que celui des tumeurs du groupe A (Figure 4D).

Dans une autre expérience, des cellules LNCaP ont été injectées chez des souris nudes males. Lorsque, au 34e jour, les tumeurs ont atteint un volume compris entre 1,2 et 1,5 cm<sup>3</sup>, les souris ont reçu par voie intrapéritonéale une injection de 2µg de siRNA contrôle ou AR dans 100µl de PBS. Cette injection a été répétée au 40e jour. On observe que l'administration de siRNA AR entraîne un ralentissement de la croissance tumorale (Figure 4E).

EXEMPLE 5 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes de la protéine p53.

I - Préparation des oligonucléotides.

Les trois siRNAs dont la séquence est indiquée ci-dessous ont été préparés, l'un dirigé contre la forme sauvage de la p53, et l'autre dirigé contre la forme mutée exprimée chez un patient et ayant donné lieu à l'établissement d'une lignée.

Cette mutation correspond à l'une des trois observées le plus fréquemment dans les tumeurs humaines.

- p53 sauvage :

Sense: [GCAUGAACCGGAGGCCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.21)

Anti: [AUGGGCCUCCGUUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.22)

- p53 MT1 (r248w) :

Sense: [GCAUGAACUGGAGGCCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.23)

Anti: [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.24)

- p53 MT2 (r248w) :

Sense: [UCAUGAACUGGAGGCCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.25)

Anti: [AUGGGCCUCCAGUUCAUGA] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.26)

Les nucléotides soulignés dans la p53 sauvage sont ceux qui sont mutés dans la forme mutante et qui sont en italique dans les séquences des formes mutées de la p53 mutée (p53 MT1 et MT2). Les bases en gras ci-dessus sont des mutations qui ont été introduites pour augmenter la spécificité.

## II - Résultats.

Comme montré sur la figure 5B, les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT) ou mutée (mt). Les siRNAs (en dose croissante : 0, 125 ng, 250 ng, 500 ng et 1000 ng ) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT1 et MT2), ou un siRNA irrelevante (C) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53.

Comme montré sur la figure 5C, les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (mt) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT1), ou un siRNA irrelevante (C) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot (ib : immunoblot) avec un anticorps dirigé contre la p53 (D01, Santa Cruz), ou l'actine cellulaire (Sigma) pour contrôler la quantité de protéines utilisée dans le test.

Comme montré sur la figure 5D, des cellules U2OS (ostéosarcome humain exprimant une forme sauvage de la p53) ont été transfectées de façon stable soit par un vecteur exprimant une forme mutante de la P53 (R248W) soit par le vecteur vide correspondant (pCDNA3). Ces lignées ont

été transfectées par les siRNA indiqués et l'expression des protéines indiquées a été détectée par western blot.

Dans tous les cas, le siRNA dirigé contre la forme mutée de la protéine inhibe la forme mutée et le siRNA dirigé contre la forme sauvage inhibe la forme sauvage. De plus, il n'y a pas de « réaction croisée », puisque le siRNA dirigé contre la forme sauvage n'a pas d'effet sur la forme mutée et réciproquement. Il faut noter que l'expression du mutant stabilise la protéine sauvage lorsqu'elle est co-exprimée. En conséquence, l'inhibition du mutant ramène, par cet effet indirect, la forme sauvage à son niveau de base, sans qu'il n'y ait inhibition de l'expression de la protéine.

Comme montré sur la figure 5E, les cellules utilisées dans la figure 5D ont été transfectées par les siRNA indiqués. Les cellules ont ensuite été soumises à un stress génotoxique par traitement à la doxorubicine (200 ng/ml) pendant 24h. La Figure 5E montre l'analyse du cycle cellulaire de ces cellules par incorporation de Iodure de propidium et analyse au FACS. Les cellules non transfectées avec la forme mutante, et donc n'exprimant que la forme sauvage (cellules PCDNA) montrent un fort pourcentage d'arrêt en G1 en présence de doxorubicine. Le traitement de ces cellules par le siRNA sauvage, en diminuant la p53 sauvage, réduit cet arrêt en G1. Les cellules qui expriment la forme mutée et sauvage (R248W) s'arrêtent peu en G1 en présence de doxorubicine, montrant que la forme mutée inhibe l'activité de la forme sauvage. Quand ces cellules sont traitées avec le siRNA mt1, elles récupèrent une capacité normale (à comparer avec les contrôles PCDNA non traitées) de s'arrêter en G1, montrant la restauration de l'activité p53 sauvage dans ces cellules.

Comme montré sur les figures 5 F, G, H, les cellules MDA 087 (provenant d'un patient atteint d'un syndrome de Li Fraumeni et exprimant le mutant R248W) ont



été transfectées avec un siRNA dirigé contre la forme mutante (MT1) de la p53, ou encore avec un siRNA irrelevant (C) (1,6 µg). L'expression de la P53 a été détectée dans ces cellules par western blot (Figure 5F), les ARN messagers ont été mesurés par PCR quantitative (Light  
5 cycler, Roche) (Figure 5G) ou immunofluorescence (Figure 5H).

Les cellules MDA 087 ont été transfectées avec un siRNA reconnaissant la forme sauvage (WT) ou la forme mutée de la p53 (mt1) ou encore par un siRNA contrôle puis  
10 soumises à un stress génotoxique par traitement à la doxorubicine (200 ng/ml) pendant 24h. L'expression de la forme mutante de la p53 a été détectée par western blot dans les cellules. On observe que les cellules ayant reçu  
15 le siRNA mt1 ne sont pas capables de stabiliser la p53 en réponse à la dauxorubicine (Figure 5I).

La figure 5J montre l'effet des siRNA mt1 et mt2 dans des cellules qui expriment les formes sauvages et mutées de la p53. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment  
20 pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par un vecteur reporter comportant le gène de la luciférase sous contrôle d'un élément de réponse à la p53 et des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme  
25 indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (mt1, mt2), ou un siRNA irrelevant (C) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après et analysées pour l'expression de la luciférase. La p53 sauvage seule  
30 active le vecteur reporter, et la co-expression de la forme mutante inhibe cette activité. La co-transfection du siRNA sauvage inhibe l'expression de la protéine sauvage et donc l'activation résiduelle du gène reporter. La co-transfection des siRNAs mt1 ou mt2, au contraire, restaure  
35 cette activation en bloquant sélectivement l'expression de

la forme mutée et en empêchant l'effet de transdominant négatif qu'elle exerce sur la forme p53 sauvage.

La figure 5K montre un résultat similaire sur l'expression d'une des cibles de la p53, la protéine inhibitrice de la prolifération cellulaire p21, dans des cellules traitées comme dans la figure 5F. L'expression de la p21, détectée par western blot est activée par la p53 sauvage et inhibée lorsque le mutant est co-exprimé. Cette inhibition est levée en présence du siRNA mt1.

#### EXEMPLE 6 : Inhibition de la protéine virale E6.

##### I - Préparation des oligonucléotides.

Un siRNA dirigé contre la protéine E6 de HPV a également été préparé. Il répond à la séquence suivante :

- HPV-16-S2

Sens: 5' [CCACAGUUAUGCACAGAGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.27)

Anti: 5' [GCUCUGUGCAUAACUUGG]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.28)

##### II - Résultats.

Comme montré sur la figure 6B, des cellules CasKi et SiHA, exprimant toutes deux la protéine E6 de HPV ont été transfectées avec les siRNA indiqués, traitées ou non comme indiqué par la doxorubicine et analysées par western blot en utilisant les anticorps indiqués. Le traitement des cellules par le siRNA E6 induit une augmentation de l'expression de P53. Cette expression de p53 se traduit par une augmentation de l'expression de la protéine p21.

Comme montré sur la figure 6C, le cycle cellulaire de cellules SiHA traitées comme dans la figure 6B a été analysé par FACS. La figure représente une expérience caractéristique. On observe une augmentation de cellules en phase G1 (Figure 6D) dans les cellules traitées par le siRNA E6, augmentation qui est également observée dans ces cellules lorsqu'elles sont traitées par la doxorubicine.

EXEMPLE 7 : Effet des oligonucléotides ARN/ARN  
et des hybrides ADN/ARN.

I - Introduction.

5 L'invention envisage l'utilisation  
d'oligonucléotides hybrides ADN/ARN comme alternative aux  
oligonucléotides ARN/ARN pour inhiber spécifiquement  
l'expression d'un gène. Dans le cas des hybrides ADN/ARN,  
le brin sens est préférentiellement de nature ADN et le  
10 brin anti-sens de nature ARN. Les autres aspects ayant  
trait notamment à la taille des oligonucléotides, à la  
nature des extrémités 3' et au mode de synthèse sont les  
mêmes que pour les oligonucléotides ARN/ARN. Les  
applications de ces hybrides ADN/ARN sont identiques à  
15 celles précédemment décrites pour les siRNA ARN/ARN,  
notamment en ce qui concerne les applications  
thérapeutiques, à visées diagnostic ou de validation de  
gènes. Les doses d'oligonucléotides employées pour obtenir  
les mêmes effets avec les hybrides ADN/ARN et les ARN/ARN  
20 peuvent cependant être différentes

II - Préparation des oligonucléotides.

Le brin sens est celui dont la séquence est  
identique à celle de l'ARN messager. Le brin antisens est  
le brin complémentaire du brin sens. Par convention, dans  
25 un duplexe, la nature des brins est indiquée dans l'ordre  
sens/antisens. Ainsi par exemple, un hybride ADN/ARN, noté  
D/R est un oligonucléotide dont le brin sens est de nature  
ADN et le brin antisens, est de nature ARN et de séquence  
complémentaire de l'ARN messager.

30 Dans les expériences décrites, les  
oligonucléotides dont la séquence est indiquée ci-dessous  
ont été utilisés.

- Pour la GFP :

GFP :

35 Sens : [GCAAGCTGACCCTGAAGTTCAT]ADN (SEQ ID NO.29)

Antisens : [GAACUUCAGGGUCAGCUUGCCG]ARN (SEQ ID NO.30)

Contrôle GFP :

Sens : [CAUGUCAUGUGUCACAUCUC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.31)

Antisens : [GAGAUGUGACACAUGACAUG]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.32)

5                   - Pour le LNCaP : Les bases soulignées ci-dessous correspondant à la mutation du récepteur des androgènes exprimée dans les cellules du carcinome prostatique humain (LNCap).

LNCaP :

10           Sens :

[GCATCAGTTCGCTTTTGACTT]ADN (SEQ ID NO.33)

[GCAUCAGUUCGCUUUUGAC]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.34)

Antisens :

[GTCAAAGGGAAGTATGCTT]ADN (SEQ ID NO.35)

15           [GUCAAAGGGAACUGAUGC]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.36)

Contrôle LNCaP :

Sens :

[GUUCGGUCUGCUUACACUA]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.37)

Antisens :

20           [UAGUGUAAGCAGACCGAAC]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.38)

- Pour la P53 :

Les brins ADN des hybrides notés H1 comportent des bases ARN (U, soulignées).

La mutation présente dans les oligonucléotides  
25           MT1 est indiquée en italique.

WT :

Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.39)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.40)

wt H1 D/R :

30           Sens: 5' [GCAUGAAACCGGAGGCCCAUTT]ADN (SEQ ID NO.41)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.42)

wt H1 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.43)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGCTT]ADN (SEQ ID NO.44)

35                                   wt H2 D/R :

Sens: 5' [GCATGAACCGGAGGCCCATTT]ADN (SEQ ID NO.45)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.46)

wt H2 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.47)

5 Anti: 5' ATGGGCCUTCCGGTTCATGCTT]ADN (SEQ ID NO.48)

Mt1 (r248w) \*\* :

Sens: 5' [GCAUGAACUGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.49)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.50)

Mt1 H1 D/R :

10 Sens : 5' [GCAUGAACUGGAGGCCCAUTT]ADN (SEQ ID NO.51)

Anti : 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.52)

Mt1 H1 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACUGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.53)

Anti: 5' AUGGGCCUCCAGUUCAUGCTT]ADN (SEQ ID NO.54)

15 Mt1 H2 D/R :

Sens: 5' [GCATGAAC TGGAGGCCCATTT] ADN (SEQ ID NO.55)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.56)

Mt1 H2 R/D :

Sens: 5' [GCATGAAC TGGAGGCCCAT]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.57)

20 Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGCTT]ADN (SEQ ID NO.58)

## II - Résultats.

### 1) Inhibition de la GFP (Green Fluorescent Protein) par les hybrides ADN/ARN.

25 Les siRNAs contrôle (R/R) ou GFP (D/R) en doses croissantes ont été introduits par transfection en utilisant le kit Polyfect dans les myoblastes de souris C2C12, en même temps qu'un vecteur d'expression de la GFP. Le niveau de GFP a été suivi par Western Blot (Figure 7A) et par mesure directe de la fluorescence émise par la GFP à

30 l'aide d'un fluorimètre (Figure 7B). On observe une forte inhibition (jusqu'à 80%) de l'expression de la GFP par les siRNA hybrides ADN/ARN.

### 2) Inhibition du récepteur des androgènes par les hybrides ADN/ARN.

Les cellules LNCaP ont été transfectées avec un vecteur reporteur mettant la luciférase sous le contrôle d'un promoteur contenant 4 éléments de réponse au récepteur des androgènes. 24h plus tard, Les siRNA R/R, D/R ou R/D indiqués sur la figure ont été transfectés par l'agent de transfection Transit-tKO (Mirus) à raison de 250ng de chaque double brin pour 80000 cellules. Les cellules ont été incubées en milieu complet contenant des androgènes et l'activité luciférase, normalisée par rapport à la quantité de protéines de chaque échantillon, a été mesurée 24h plus tard (Figure 7C). Les hybrides R/D n'ont pas montré d'activité inhibitrice dans cette expérience. Les hybrides LNCaP D/R inhibent aussi efficacement que les siRNA R/R le récepteur des androgènes.

3) Inhibition de la p53 par les hybrides ADN/ARN.

La figure 7D montre que les hybrides H1 D/R sont aussi efficaces que les R/R pour inhiber l'expression des gènes. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Un vecteur CMV-GFP a été transfecté également comme contrôle interne. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT), ou un siRNA irrelevant (CTRL) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53 (DO1, Santa Cruz), ou la GFP (Santa-Cruz) pour contrôler l'efficacité de transfection. Note : l'expression de la forme mutée de la protéine stabilise la forme sauvage.

La figure 7E montre que les hybrides H2 D/R sont aussi efficaces que les R/R pour inhiber l'expression des gènes. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine)

par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT), ou un siRNA irrelevante (C) ont été transfectées en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53 (DO1, Santa Cruz).

EXEMPLE 8 : Administration *in vivo* de siRNA par différentes voies.

Des cellules tumorales exprimant la luciférase de façon stable ont été injectées en sous cutané à des souris nues (1 million de cellules dans le flanc droit). Au 8e jour de la croissance tumorale, les tumeurs ayant un volume moyen de 200 mm<sup>3</sup> ont été injectées soit avec des siRNA contrôles (séquence mélangée de HIF1 alpha, voir exemple 3) soit avec un siRNA dirigé contre la luciférase. Les siRNA contrôles (3 µg/souris) ont été injectés dans un volume de 50 µl de PBS par voie sous cutanée dans le flanc de l'animal.

Les siRNA Luciférase ont été injectés à raison de 3 µg/souris (3 animaux dans chaque groupe) dans 50 µl de PBS par voie sous cutanée (sc), ou par voie intrapéritonéale (ip) ou par voie intra-veineuse (iv) (veine de la queue) ou par voie intratumorale (it). Dans ce dernier cas, les siRNA luciférase (3 µg/souris) ont été dilués dans 20 µl de PBS seulement.

Trois jours après l'injection des siRNA, les animaux ont été sacrifiés, les tumeurs ont été prélevées, homogénéisées à l'aide d'un broyeur polytron. Sur les homogénats, un dosage de protéines et une mesure de l'activité luciférase dans un luminimètre ont été réalisés.

Les résultats représentés à la figure 8 montrent l'activité luciférase rapportée à la quantité de protéine.



Annexe A(1)

Tableau 2

| Maladie                             | Protéine de fusion | Translocation chromosomique | références   |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------------|--|
| APL (acute promyelocytic leukaemia) | PML-RARalpha       | t(15;17)(q22;q21)           | De The et al. <i>Cell</i> 1991, 66:675                               |
|                                     | PLZF-RARalpha      | t(11;17)(q23;q21)           | Chen Z et al. <i>EMBO J</i> 1993, 12:1161                            |
|                                     | NPM-RARalpha       | t(5;17)(q32;q12)            | Redner RL et al. <i>Blood</i> 1996, 87:882                           |
|                                     | NuMA-RARalpha      | t(5;17)(q13;q21)            | Wells RA et al. <i>Leukemia</i> 1996, 10:735                         |
|                                     | STAT5beta/RARalpha |                             | Arnould C et al. <i>Hum. Mol. Genet.</i> 1999, 8:1741                |
| ALL (acute lymphoblastic leukaemia) | TEL-AML1           | t(12;21)(p13;q22)           | Domer PH et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1993, 90:7884-8        |
|                                     | BCR/ABL            | t(9;22)(q34;q11)            |  |
|                                     | MLL/AF4            | t(4;11)(q21;q23)            |  |
|                                     | ALL-translocation  | t(12;21)(q12;q22)           |  |
|                                     | CALM/AF10          | t(10;11)(p12-p13;q14-q21)   |  |
| AML (acute myeloid leukemia)        | ALL1/AF4           | t(4;11)                     | Dreyling MH et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1996, 93:4804     |
|                                     | E2A/HLF            | t(17;19)(q22;p13)           | Janssen JW et al. <i>Blood</i> 1994, 84:3835                         |
|                                     |                    |                             | Hunger SP et al. <i>Genes Dev</i> 1992, 6:1608                       |
|                                     | TLS/FUS-ERG        | t(16;21)(p11;q22) AML(M7)   | Ichikawa H et al. <i>Cancer Res</i> 1994, 54:2865                    |
|                                     | MLL-AF10           | t(10;11)(p12-p13;q23)       | Borkhardt A et al. <i>Leukemia</i> 1995, 9:1796                      |
|                                     | MLL-AB11           | t(10;11)                    | Shibuya et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 2001, 32:1            |
|                                     | HLXB9-ETV6         | t(7;12)(q36;p13)            | Beverloo et al. <i>Cancer Res</i> 2001, 61:5374                      |
|                                     | MLL-ELL            | t(11;19)(q23;p13.1)         | Rubnitz JE et al. <i>Blood</i> 1996, 87:4804                         |
|                                     | CBFbeta/MYH11      | inv[16]                     | Tobal K et al. <i>Br J Haematol</i> 1995, 91:104                     |
|                                     | AML1-MTG8          | t(8;21)                     | Miyoshi et al. <i>EMBO J</i> 1993, 12:2715                           |
|                                     | TEL-TRKC           | t(12;15)(p13;q25)           | Eguchi et al. <i>Blood</i> , 1999, 93:1355                           |
|                                     | AML1/ETO           | t(8;21)                     | Kusec R et al. <i>Leukemia</i> , 1994, 8:735                         |
|                                     | CALM/AF10          | t(10;11)(p12-p13;q14-q21)   | Dreyling MH et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1996, 93:4804     |
|                                     | ETV6-BTL           | t(4;12)(q11-q12;p13).       | Cools et al. <i>Blood</i> 1999, 94:1820                              |
|                                     | CBFbeta-SMMHC      | inv(16)(p13;q22)            | Wijmenga C et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1996, 93:1630      |
|                                     | FUS/ERG            | t(16;21)(p11;q22)           | Panagopoulos I et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> , 1994, 11:256 |
|                                     | DEK/CAN            | t(6;9)(p23;q34).            | on Lindern M et al. <i>Mol Cell Biol</i> , 1992, 12:1687             |
|                                     | MLL-AF9            | t(9;11)(p22;q23)            | Super HJ et al. <i>Blood</i> , 1995, 85:855                          |
|                                     | MLL-ENL            | (11q23)                     | Schreiner SA et al. <i>Leukemia</i> 1999, 13:1525                    |
|                                     | MLL-AF4            | t(4;11)(q21;q23)            | Domer PH et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1993, 90:7884        |
|                                     | MLL-AF6            | t(6;11)(q27;q23)            | Tanabe S et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1996, 15:206         |
|                                     | MLL-AF17           | t(11;17)(q23;q21)           | Prasad R et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1994, 91:8107        |
|                                     | MLL-AFX            | t(X;11)(q13;q23).           |  |
|                                     | MLL-AF1p           |                             |  |
|                                     | MLL-AF1q           | t(1;11)(q21;q23)            |  |

Tableau 2  
Annexe A(2)

| Maladie   | Protéine de fusion   | Translocation chromosomique                                     | références  |
|---|--|---|---|
|   | MLL self<br>MLL-CBP<br>AML1-ETO                              | t(11;16)(q23;p13)<br>t(8;21)                                    | Borkhardt A et al. <i>Oncogene</i> 1997, 14:195<br>So CW et al. <i>Leukemia</i> 2000, 14:594<br>Busson-Le Coniat M et al. <i>Leukemia</i> 1999, 13:302<br>So CW et al. <i>Cancer Res</i> 1997, 57:117<br>Taki T et al. <i>Blood</i> 1997, 89:3945<br>Erickson P et al. <i>Blood</i> 1992, 80:1825 |
| MDS/AML (myelodysplasia/acute myeloid leukemia)           | NPM-MLF1   | t(3;5)(q25.1;q34)   | Yoneda-Kato N et al. <i>Oncogene</i> 1996, 12:265   |
| CML (chronic myelogenous leukemia)                        | Bcr-Abl/p210<br>AML1-MDS1-EV11<br>(AME)                      | t(3;21)(q26;q22)  | Ben-Neriah Y et al. <i>Science</i> 1986, 233:212<br>Fears S et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1996, 93:1642  |
| BpALL (cell acute lymphoblastic leukemia)                 | TEL-AML1   | t(12;21)(p13;q22)   | Golub TR et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1995, 92:4917   |
| MPD (myeloproliferative disease)                          | TEL-JAK2<br>TEL-PDGFbetaR<br>TEL-TRKC                        | t(9;12)(p24;q13)<br>t(5;12)(q33;p13)<br>t(12;15)(p13;q25)       | Lacronique et al. <i>Science</i> 1997, 278:1309<br>Jousset C et al. <i>EMBO J</i> , 1997, 16:69<br>Eguchi et al. <i>Blood</i> , 1999, 93:1355   |
| CMML (chronic myelomonocytic leukemia)                    | involving PDGFbetaR<br>HP1/PDGFbetaR<br>TEL/PDGFbetaR        | t(5;17)(q33;p13)<br>t(5;7)(q33;q11.2)<br>t(5;12)(q33;p13)       | Magnusson et al. <i>Blood</i> 2001 98:2518<br>Ross TS et al. <i>Blood</i> 1998, 91:4419<br>Tomasson MH et al. <i>Blood</i> 1999, 93:1707  |
| MALT (gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) | API2-MALT1   | t(11;18)(q21;q21)   | Motegi M et al. <i>Am J Pathol</i> 2000, 156:807  |
| ALCL (anaplastic large cell lymphoma)                     | NPM-ALK<br>SU-DHL-1<br>AT1C-ALK<br>ALK-related translocation | t(2;5)(p23;q35)<br>t(2;5)<br>inv(2)(p23q35)<br>t(2;17)(p23;q25) | Waggott W et al. <i>Br J Haematol</i> 1995, 89:905<br>Siminovitch KA et al. <i>Blood</i> 1986, 67:391<br>Colleoni GW et al. <i>Am J Pathol</i> 2000, 156:781<br>Maes et al. <i>Am J Pathol</i> 2001, 158:2185   |
| MPD (myeloproliferative disease)                          | NUP98-HOXA9  | t(7;11)(p15;p15)  | Nakamura T et al. <i>Nat Genet</i> 1996, 12:154   |

Tableau 2  
Annexe A(3)

|   |                                    |   |  |  |
|---|------------------------------------|---|--|--|
| APP (amyloid precursor protein) in sporadic Alzheimer's disease (AD) or Down's syndrome | APP+1 (38-kDa)                     |   |  | Hersberger et al. <i>J Neurochem</i> 2001 76(5):1308-14  |
| primary pleural monophasic synovial sarcomas (SS)                                       | SYT-SSX1<br>SYT-SSX2               | t(X;18)(p11.2;q11.2)<br>t(X;18)(p11.2;q11.2)                                      |  | Crew AJ et al. <i>EMBO J</i> 1995,14:2333<br>Crew AJ et al. <i>EMBO J</i> 1995,14:2333   |
| Dermatofibrosarcoma protuberans (DP)  | COL1A1/PDGFB rearrangement         | t(17;22)  |  | O'Brien KP et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1998, 23:187   |
| ARMS (pediatric alveolar rhabdomyosarcoma)  | EWS-FLI1                           | t(11;22)(q24;q12)   |  | Athale et al. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2001, 23:99   |
| ESFT (Ewing sarcoma family of tumors)   | EWS-ERG<br>PAX3-FKHR<br>PAX7-FKHR  | t(2;13)(q35;q14)<br>t(1;13)(p36;q14)  |  | Sorensen PH et al. <i>Nat Genet</i> 1994, 6:146<br>Fredericks WJ et al. <i>Mol Cell Biol</i> 1995,15:1522  |
| DSRCT (desmoplastic small round cell tumors)  | EWS-WT1<br>EWS/Flt-1               | t(11;22)(p13;q12)<br>t(11;22)(q24;q12)  |  | Barr FG et al. <i>Hum Mol Genet</i> 1996, 5:15<br>Benjamin et al. <i>Med Pediatr Oncol</i> 1996 27(5):434-9<br>Fidellia-Lambert et al. <i>Hum Pathol</i> 1999, 30:78 |
| MM (multiple myeloma)   | IGH-MMSET                          | t(4;14)(p16.3;q32)  |  | Malgeri et al. <i>Cancer Res</i> 2000 60:4058  |
| MPD (stem cell myeloproliferative disorder)   | FGFR1-CEP110                       | t(8;9)(p12;q33)   |  | Guasch et al. <i>Blood</i> 2000 95:1788  |
| Ewing sarcoma (ES)-peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET)                   | EWS-FEV<br>EWS-FLI1<br>EWS-ERG     | t(2;22)(q13;q22)t(3;18)(p21;q23)<br>t(11;22;14)(q24;q12;q11)<br>t(21;22)(q22;q12) |  | Lombart-Bosch et al. <i>Diagn Mol Pathol</i> 2000, 9:137<br>Bonin G et al. <i>Cancer Res</i> 1993, 53:3655<br>Sorensen PH et al. <i>Nat Genet.</i> 1994, 6:146       |
| MLS (myxoid liposarcomas)   | ETV6/CBFA2<br>FUS/CHOP<br>EWS/CHOP | t(12;21)(p12;q22)<br>t(12;16)(q13;p11)<br>t(12;22;20)(q13;q12;q11)                |  | Fears S et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1996, 17:127<br>Rabbitts TH et al. <i>Nat Genet</i> 1993, 4:175<br>Zinszner H et al. <i>Genes Dev</i> 1994, 8:2513    |

## Annexe B(1)

| Codon | Event | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       |
|-------|-------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| 248   | G->A  | 129   | C->A        | 189   | C->G        | 217   | Stop at 219 | 202   | Ins         |
| 248   | C->T  | 281   | A->G        | 290   | G->T        | 239   | Stop at 259 | 247   | Ins         |
| 282   | C->T  | 293   | Fr.         | 136   | Stop at 169 | 187   | G->C        | 171   | Ins         |
| 175   | G->A  | 157   | DEL         | 201   | Stop at 208 | 273   | Stop at 343 | 203   | Ins         |
| 196   | C->T  | 161   | C->A        | 275   | Stop at 344 | 182   | C->T        | 290   | Stop at 303 |
| 213   | G->A  | 195   | A->T        | 132   | Stop at 148 | 263   | Stop at 344 | 233   | del         |
| 234   | T->C  | 197   | G->C        | 176   | Stop at 180 | 307   | Stop at 344 | 210   | Stop at 244 |
| 237   | T->G  | 342   | Fr.         | 191   | del         | 261   | Stop at 344 | 201   | G->A        |
| 244   | G->T  | 135   | G->C        | 218   | G->A        | 285   | Stop at 344 | 92    | Ins         |
| 256   | A->G  | 145   | T->A        | 234   | T->A        | 159   | G->A        | 44    | Fr.         |
| 259   | A->G  | 276   | G->C        | 136   | C->A        | 168   | C->T        | 109   | ins         |
|       |       |       |             |       | G->C/G-     |       |             |       | G->A/G-     |
| 260   | T->G  | 173   | G->T        | 245   | >A          | 230   | C->T        | 279   | >A          |
| 245   | G->T  | 270   | T->G        | 126   | Stop at 148 | 228   | A->C        | 168   | Stop at 170 |
| 278   | C->T  | 158   | G->C        | 259   | G->C        | 230   | C->A        | 153   | Stop at 178 |
| 134   | T->A  | 152   | Fr.         | 171   | G->C        | 287   | Stop at 300 | 247   | C->A        |
| 194   | C->T  | 132   | G->T        | 197   | T->A        | 269   | Stop at 343 | 272   | Stop at 305 |
| 273   | G->A  | 288   | A->C        | 236   | T->G        | 227   | Stop at 227 | 137   | Stop at 169 |
| 309   | C->T  | 247   | A->T        | 239   | C->A        | 231   | Stop at 238 | 148   | Stop at 180 |
| 274   | T->A  | 273   | G->C        | 288   | A->T        | 275   | G->C        | 157   | Stop at 180 |
| 156   | G->C  | 283   | G->C        | 161   | Fr.         | 142   | T->C        | 191   | Stop at 208 |
| 245   | G->A  | 109   | Fr.         | 164   | Fr.         | 312   | C->G        | 243   | Stop at 260 |
| 193   | A->G  | 174   | G->C        | 142   | Stop at 148 | 282   | C->G/G->C   | 251   | C->A        |
| 229   | T->A  | 300   | C->G        | 240   | A->C        | 235   | Stop at 244 | 242   | C->A        |
| 237   | G->A  | 205   | A->G        | 137   | T->C        | 156   | Stop at 179 | 244   | C->A        |
| 277   | G->T  | 224   | G->T        | 100   | G->A        | 207   | A->G        | 239   | C->G        |
| 194   | T->G  | 168   | A->T        | 106   | C->G        | 179   | Stop at 246 | 142   | T->A        |
| 242   | G->C  | 167   | Fr.         | 215   | A->G        | 210   | Stop at 214 | 248   | C->A        |
| 246   | G->C  | 136   | C->G        | 246   | Fr.         | 315   | T->C        | 177   | Stop at 246 |
| 68    | G->T  | 164   | A->C        | 117   | G->A        | 229   | Stop at 229 | 296   | Fr.         |
| 147   | T->A  | 179   | C->G        | 271   | Stop at 344 | 167   | A->C        | 303   | C->T        |
| 151   | C->A  | 187   | G->T        | 324   | T->G        | 256   | Stop at 343 | 140   | C->A        |
| 209   | A->T  | 201   | Stop at 246 | 346   | Fr.         | 176   | Stop at 176 | 268   | C->T        |
| 213   | C->T  | 213   | C->A        | 174   | Stop at 246 | 309   | Stop at 336 | 254   | A->C        |
| 214   | A->G  | 238   | G->T        | 170   | Stop at 177 | 270   | Stop at 344 | 291   | G->A        |
|       |       |       | T->G/C-     |       |             |       |             |       |             |
| 248   | G->T  | 113   | >T          | 234   | T->G        | 129   | G->A        | 139   | Stop at 148 |
| 266   | G->T  | 143   | G->T        | 354   | A->G        | 46    | Stop at 50  | 251   | A->G        |
| 273   | C->T  | 160   | G->T        | 259   | Stop at 344 | 160   | T->G        | 221   | Stop at 224 |
| 273   | G->T  | 198   | G->T        | 319   | Stop at 344 | 56    | A->T        | 237   | A->T/G->T   |
| 282   | C->G  | 203   | G->T        | 332   | Ins         | 74    | Stop at 144 | 234   | Stop at 234 |
| 334   | G->T  | 238   | T->A        | 340   | Ins         | 118   | A->G        | 215   | T->A        |
| 342   | C->T  | 272   | G->C        | 177   | del         | 257   | del         | 191   | T->A        |
| 132   | A->C  | 276   | Ins         | 179   | T->A        | 192   | G->T        | 290   | C->A        |
| 249   | G->C  | 277   | T->G        | 190   | Stop at 246 | 294   | G->T/G->C   | 60    | A->T        |
| 280   | G->A  | 302   | G->T        | 254   | Ins         | 240   | del         | 93    | C->A        |
| 285   | G->A  | 131   | C->G        | 194   | C->A        | 306   | G->T        | 143   | T->C/G->C   |
|       |       |       |             |       |             |       | C->G/G-     |       |             |
| 241   | C->T  | 168   | A->G        | 172   | T->A        | 175   | >A          | 319   | G->T        |
|       |       |       |             |       | G->T/T-     |       |             |       |             |
| 249   | G->T  | 258   | G->T        | 173   | >G          | 246   | Stop at 261 | 110   | Stop at 122 |
| 158   | G->A  | 278   | C->A        | 261   | T->C        | 279   | Stop at 305 | 190   | T->G        |
| 163   | T->C  | 285   | G->C        | 266   | A->G        | 146   | T->G/G->T   | 192   | C->G        |
| 176   | G->A  | 287   | G->A        | 199   | Fr.         | 154   | Stop at 169 | 126   | T->G/A->G   |

| Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event                    | Codon | Event       | Codon | Event       |
|-------|-------------|-------|-------------|-------|--------------------------|-------|-------------|-------|-------------|
| 206   | Fr.         | 294   | Fr.         | 236   | C->G                     | 132   | del         | 273   | Stop at 305 |
| 234   | A->G        | 236   | Fr.         | 168   | C->G                     | 175   | Stop at 175 | 266   | Stop at 344 |
| 238   | G->A        | 301   | Ins         | 201   | G->C                     | 152   | Stop at 165 | 64    | Stop at 122 |
| 254   | A->G/T->A   | 228   | A->G        | 203   | Stop at 208<br>C->A/C->G | 260   | Stop at 262 | 103   | C->A        |
| 287   | G->T        | 175   | Fr.         | 250   | >G                       | 194   | Stop at 246 | 343   | A->G        |
| 143   | Fr.         | 282   | G->T        | 283   | G->T                     | 170   | C->A        | 317   | Stop at 344 |
| 205   | A->T        | 152   | Stop at 180 | 256   | C->A                     | 213   | C->G        | 125   | Stop at 148 |
| 262   | Fr.         | 177   | C->G        | 245   | C->T                     | 213   | A->C        | 239   | A->G/C->T   |
| 171   | G->T        | 216   | T->A        | 342   | G->C                     | 232   | A->G        | 119   | Fr.         |
| 126   | C->G        | 232   | T->G        | 243   | G->A                     | 294   | G->C        | 162   | T->G/C->G   |
| 138   | Fr.         | 275   | Stop at 305 | 296   | A->G                     | 240   | T->A        | 12    | C->A/C->G   |
| 223   | C->T        | 216   | G->T        | 68    | G->C                     | 223   | C->G        | 247   | C->G        |
| 274   | G->T        | 137   | Fr.         | 102   | C->T                     | 171   | A->C        | 190   | T->A        |
| 218   | Fr.         | 251   | T->G        | 104   | G->C                     | 328   | T->G        | 240   | T->C        |
| 246   | A->G        | 252   | Ins         | 117   | G->C                     | 150   | C->T        | 315   | C->T        |
| 250   | Fr.         | 254   | T->A        | 175   | Stop at 246              | 252   | C->A        | 313   | C->T        |
| 143   | T->C        | 49    | G->C        | 138   | Stop at 169              | 256   | Stop at 342 | 42    | G->T        |
| 173   | G->A        | 53    | G->T        | 215   | T->G                     | 200   | Stop at 246 | 73    | G->T        |
| 242   | G->T        | 60    | C->T        | 247   | Stop at 262              | 239   | del         | 231   | C->A        |
| 190   | Fr.         | 202   | G->T        | 104   | C->T                     | 215   | A->T        | 172   | Stop at 173 |
| 246   | T->C        | 204   | A->G        | 297   | A->C                     | 147   | Stop at 169 | 211   | Stop at 214 |
| 157   | G->T        | 265   | T->A        | 252   | T->C                     | 276   | G->A        | 150   | Stop at 180 |
| 239   | Fr.         | 135   | T->C        | 276   | C->T                     | 210   | A->C        | 145   | C->A        |
| 240   | A->T        | 147   | G->A        | 349   | A->C                     | 182   | T->C        | 335   | C->G        |
| 238   | T->C        | 153   | C->T        | 173   | G->A/T->G/G->T           | 161   | G->A/C->T   | 285   | G->A/A->G   |
| 35    | Stop at 42  | 170   | G->T        | 225   | G->C                     | 83    | C->A        | 85    | Stop at 122 |
| 47    | C->T        | 260   | C->T        | 250   | del                      | 304   | Stop at 344 | 98    | C->T        |
| 89    | Fr.         | 255   | Stop at 263 | 224   | A->G                     | 225   | ins         | 113   | C->T        |
| 102   | Fr.         | 139   | G->C        | 166   | T->A                     | 314   | Stop at 344 | 87    | Stop at 148 |
| 141   | C->G        | 234   | A->C        | 156   | C->A                     | 301   | A->G        | 97    | C->T        |
| 144   | C->T        | 152   | C->A        | 291   | A->G                     | 224   | G->A        | 217   | Stop at 246 |
| 146   | G->A        | 170   | C->T        | 305   | A->G                     | 112   | C->G        | 226   | G->T        |
| 158   | G->T        | 175   | G->C        | 306   | A->T                     | 163   | C->A        | 278   | T->A        |
| 161   | G->A        | 240   | A->G        | 296   | C->T                     | 299   | T->A        | 145   | C->T        |
| 164   | G->T        | 259   | G->T        | 267   | del                      | 251   | del         | 133   | Stop at 148 |
| 165   | Ins         | 87    | Fr.         | 151   | Stop at 169              | 162   | Stop at 180 | 136   | A->C        |
| 176   | C->G        | 142   | Fr.         | 228   | Stop at 238              | 44    | G->T        | 239   | A->T/C->A   |
| 191   | Fr.         | 175   | C->G        | 165   | Stop at 180              | 177   | C->A/C->T   | 245   | G->A/C->A   |
| 215   | G->T        | 126   | A->G        | 176   | C->A                     | 236   | A->C        | 252   | T->A        |
| 217   | G->T        | 128   | T->G        | 192   | A->G                     | 243   | T->C        | 244   | G->A/C->A   |
| 220   | A->G        | 128   | C->T        | 167   | Ins                      | 137   | G->A        | 299   | Stop at 305 |
| 224   | G->C        | 134   | T->C        | 166   | T->C                     | 218   | G->C        | 305   | A->T/G->A   |
| 242   | C->G        | 172   | Fr.         | 120   | A->G                     | 277   | G->C        | 310   | A->C        |
| 259   | A->T        | 237   | T->A        | 150   | C->A                     | 54    | Fr.         | 322   | C->G        |
| 267   | G->C        | 193   | A->C        | 155   | A->C                     | 40    | Ins         | 323   | Stop at 344 |
| 291   | A->T        | 213   | Fr.         | 203   | Stop at 246              | 156   | Stop at 166 | 315   | C->G        |
| 298   | G->T        | 246   | G->A        | 221   | A->G                     | 168   | C->G/A->T   | 308   | G->C        |
| 182   | C->A        | 235   | Fr.         | 50    | Stop at 109              | 249   | G->T/G->T   | 323   | T->G        |
| 233   | Stop at 239 | 329   | Fr.         | 191   | Stop at 243              | 158   | C->A        | 201   | T->A        |

## Annexe B(3)

| Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       |
|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| 173   | T->C        | 155   | A->G        | 205   | T->C        | 209   | G->T        | 190   | T->C        |
| 251   | A->C        | 7     | G->C        | 210   | Stop at 246 | 184   | Stop at 207 | 278   | T->C        |
| 219   | Fr.         | 56    | G->T        | 110   | C->G        | 146   | G->T        | 305   | G->C        |
| 280   | A->T        | 104   | Fr.         | 166   | C->A        | 250   | C->A        | 176   | del         |
|       |             |       | G->A/G->A   |       |             |       |             |       |             |
| 126   | T->A        | 245   | >A          | 269   | G->T        | 74    | Stop at 122 | 217   | T->G        |
| 132   | G->C        | 317   | C->T        | 155   | Stop at 179 | 225   | del         | 174   | A->C        |
| 181   | C->T        | 125   | G->A        | 155   | Stop at 169 | 253   | C->A        | 289   | C->G        |
| 184   | G->T        | 214   | Fr.         | 156   | Stop at 169 | 269   | INS         | 234   | C->G        |
| 220   | T->C        | 248   | G->C        | 162   | C->T        | 184   | T->C        | 232   | A->C        |
| 266   | G->A        | 307   | Ins         | 196   | A->G        | 304   | T->G        | 317   | A->T        |
| 279   | G->A        | 152   | G->T        | 213   | Stop at 246 | 204   | A->C        | 132   | Fr.         |
| 305   | Ins         | 178   | C->G        | 214   | C->T        | 66    | Stop at 145 | 299   | Fr.         |
| 220   | A->C        | 253   | C->T        | 269   | C->T        | 259   | Stop at 263 | 158   | C->G/G->T   |
| 284   | A->C        | 270   | T->C        | 287   | A->G        | 263   | Stop at 271 | 142   | Stop at 169 |
| 280   | G->C        | 281   | C->A        | 313   | C->G        | 280   | Stop at 344 | 203   | Stop at 207 |
|       | Stop at 231 |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 172   | Stop at 176 | 216   | Fr.         | 108   | Stop at 144 | 237   | Stop at 246 | 248   | G->C/G->C   |
|       | Stop at 176 |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 174   | Ins         | 131   | Fr.         | 321   | A->G        | 289   | C->A        | 256   | A->C        |
| 224   | Ins         | 141   | Ins         | 244   | C->T        | 315   | Stop at 344 | 262   | Stop at 343 |
|       | Stop at 344 |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 251   | del         | 140   | Fr.         | 198   | Stop at 246 | 312   | C->T        | 301   | Stop at 343 |
| 261   | G->A        | 163   | T->A        | 135   | Ins         | 145   | C->G        | 335   | G->A        |
| 181   | G->A        | 178   | A->C        | 187   | Stop at 246 | 169   | G->T        | 179   | Fr.         |
| 265   | C->T        | 186   | G->T        | 264   | del         | 184   | G->A        | 341   | Stop at 344 |
| 272   | T->C        | 208   | A->T        | 52    | C->T        | 364   | G->A        | 103   | C->G        |
| 136   | C->T        | 255   | Fr.         | 141   | G->C        | 144   | del         | 159   | Stop at 179 |
| 281   | G->T        | 307   | G->A        | 167   | A->G        | 146   | Stop at 169 | 189   | Stop at 246 |
| 316   | C->T        | 130   | T->G        | 84    | C->T        | 190   | C->A        | 274   | Stop at 304 |
| 130   | C->G        | 356   | G->T        | 122   | Stop at 169 | 249   | A->C        | 149   | Fr.         |
| 234   | C->A        | 43    | T->C        | 140   | A->T        | 214   | T->A        | 183   | Stop at 183 |
| 368   | Fr.         | 159   | G->C        | 153   | Ins         | 204   | G->A        | 227   | Stop at 245 |
|       |             |       |             |       |             |       | G->A/C->G   |       |             |
| 301   | Fr.         | 280   | Ins         | 173   | Fr.         | 242   | >G          | 292   | Stop at 343 |
| 148   | Fr.         | 327   | Fr.         | 186   | Fr.         | 208   | Stop at 241 | 178   | A->G        |
| 176   | G->T        | 87    | C->A        | 152   | C->G        | 158   | Stop at 180 | 251   | Stop at 343 |
| 152   | C->T        | 156   | G->T        | 171   | A->G        | 217   | Stop at 221 | 252   | Stop at 263 |
| 248   | C->G        | 158   | C->G        | 180   | G->T        | 262   | Stop at 344 | 64    | Fr.         |
| 255   | T->G        | 161   | G->T        | 202   | G->A        | 239   | Stop at 246 | 89    | Stop at 122 |
| 271   | Fr.         | 173   | Stop at 180 | 227   | T->G        | 205   | Stop at 246 | 108   | Stop at 122 |
| 274   | Fr.         | 199   | G->T        | 298   | G->A        | 214   | T->C        | 110   | Ins         |
| 225   | G->A        | 144   | Fr.         | 303   | G->A        | 297   | ins         | 124   | Stop at 124 |
| 176   | T->A        | 233   | Fr.         | 261   | Ins         | 268   | Fr.         | 285   | del         |
| 135   | Fr.         | 275   | T->G        | 276   | C->G        | 256   | A->T        | 342   | del         |
| 135   | C->G        | 162   | T->G        | 305   | Fr.         | 223   | C->A        | 313   | A->T        |
| 151   | C->T        | 178   | Fr.         | 117   | Stop at 122 | 26    | Stop at 43  | 217   | T->A        |
| 159   | C->T        | 256   | Fr.         | 155   | Stop at 177 | 186   | A->T        | 167   | Stop at 169 |
| 179   | A->G        | 225   | Fr.         | 277   | T->A        | 214   | Stop at 246 | 278   | C->T/T->C   |
| 306   | C->T        | 148   | T->A        | 298   | A->C        | 245   | C->A        | 290   | Stop at 304 |
| 174   | G->A        | 187   | G->A        | 141   | C->T        | 287   | G->C        | 173   | Stop at 173 |
|       |             |       | C->A/C->A   |       |             |       |             |       |             |
| 208   | Fr.         | 250   | >A          | 115   | T->C        | 96    | C->T        | 259   | C->T        |
| 126   | Fr.         | 254   | T->G        | 119   | G->A        | 164   | Stop at 166 | 288   | T->A        |
| 173   | del         | 257   | T->C        | 120   | Fr.         | 255   | Ins         | 207   | T->A        |

## Annexe B(4)

| Codon | Event   | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       |
|-------|---------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| 192   | C->T    | 275   | T->C        | 127   | T->A        | 275   | del         | 197   | Stop at 208 |
|       |         |       | G->T/G-     |       |             |       |             |       |             |
| 209   | Fr.     | 216   | >T          | 133   | Fr.         | 284   | ins         | 214   | A->T        |
| 216   | T->G    | 149   | T->C        | 144   | A->T        | 161   | G->C        | 127   | C->G        |
| 258   | G->A    | 240   | G->T        | 187   | T->C        | 246   | A->T/G->T   | 337   | G->C        |
| 282   | G->C    | 65    | A->T        | 205   | T->A        | 199   | G->C        | 102   | Stop at 122 |
| 308   | Fr.     | 125   | C->T        | 209   | A->G        | 195   | Stop at 246 | 187   | Stop at 202 |
| 332   | Fr.     | 166   | C->T        | 237   | A->T        | 275   | Fr.         | 100   | A->G        |
| 173   | T->G    | 242   | C->T        | 337   | G->T        | 283   | Stop at 305 | 140   | Stop at 143 |
| 249   | Fr.     | 263   | A->C        | 342   | G->A        | 233   | ins         | 176   | Stop at 179 |
| 275   | G->A    | 139   | G->T        | 377   | C->A        | 127   | Stop at 169 | 235   | Ins         |
| 294   | G->T    | 165   | A->T        | 93    | C->T        | 138   | G->A        | 250   | Stop at 262 |
| 316   | Fr.     | 241   | T->G        | 202   | C->T        | 208   | A->T/C->T   | 284   | Stop at 305 |
| 159   | C->A    | 255   | T->A        | 199   | Stop at 246 | 106   | del         | 132   | G->A        |
| 118   | Ins     | 265   | Fr.         | 252   | C->T        | 245   | G->C/G->T   | 129   | C->T        |
| 277   | G->A    | 279   | Fr.         | 254   | C->T        | 212   | Stop at 246 | 210   | C->T        |
| 244   | G->C    | 241   | Fr.         | 262   | G->A        | 133   | G->A        | 232   | C->T        |
| 264   | Fr.     | 151   | C->G        | 263   | A->G        | 124   | T->C        | 257   | C->T        |
|       | C->T/C- |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 278   | >T      | 156   | Fr.         | 274   | Stop at 344 | 51    | Stop at 122 | 164   | Stop at 169 |
| 177   | C->T    | 170   | A->T        | 293   | Stop at 344 | 170   | G->A        | 249   | del         |
| 179   | C->T    | 204   | G->T        | 156   | C->G        | 150   | del         | 187   | Fr.         |
| 281   | C->T    | 249   | A->G        | 157   | Stop at 169 | 85    | Stop at 143 | 210   | Fr.         |
| 141   | G->A    | 280   | G->T        | 92    | C->T        | 195   | T->A        | 207   | T->C        |
|       | Stop at |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 283   | 344     | 281   | A->C        | 201   | G->T        | 314   | Stop at 338 | 226   | G->C        |
|       | Stop at |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 136   | 148     | 94    | T->A        | 202   | Stop at 246 | 307   | Stop at 340 | 168   | C->G/C->G   |
| 286   | G->A    | 153   | C->A        | 222   | C->T        | 67    | Stop at 122 | 185   | A->G        |
| 109   | C->A    | 172   | T->C        | 223   | Stop at 246 | 255   | Stop at 344 | 198   | Stop at 208 |
| 164   | A->G    | 173   | T->A        | 264   | Stop at 344 | 163   | del         | 208   | G->C        |
|       |         |       |             |       | C->A/G-     |       |             |       |             |
| 238   | G->C    | 296   | C->G        | 273   | >A          | 191   | Stop at 246 | 331   | A->C        |
| 110   | G->T    | 284   | A->G        | 316   | C->A        | 255   | Stop at 257 | 320   | Stop at 336 |
|       |         |       |             |       |             |       |             |       | A->C/G-     |
| 113   | T->G    | 135   | G->T        | 271   | Ins         | 262   | Stop at 263 | 331   | >A          |
| 162   | C->G    | 31    | G->A        | 129   | Fr.         | 264   | C->A        | 338   | T->A        |
| 183   | C->G    | 72    | Fr.         | 192   | Ins         | 348   | G->T        | 280   | Fr.         |
|       | Stop at |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 287   | 344     | 91    | G->A        | 307   | G->T        | 232   | Stop at 246 | 290   | Fr.         |
| 152   | G->A    | 110   | Fr.         | 220   | T->A        | 170   | ins         | 297   | Fr.         |
| 138   | C->T    | 154   | Fr.         | 285   | A->G        | 114   | T->A        | 297   | C->G        |
| 278   | C->G    | 158   | Fr.         | 226   | G->A        | 343   | G->T        | 136   | Stop at 164 |
| 236   | T->C    | 167   | C->T        | 137   | Ins         | 26    | Stop at 36  | 149   | Stop at 180 |
| 237   | A->G    | 178   | Stop at 180 | 259   | Ins         | 137   | G->T        | 221   | Stop at 246 |
| 289   | T->A    | 195   | Stop at 208 | 234   | Fr.         | 145   | G->C        | 228   | ins         |
| 237   | G->T    | 197   | G->A        | 135   | del         | 146   | T->C        | 243   | Stop at 340 |
| 136   | Ins     | 199   | G->A        | 102   | Stop at 116 | 286   | A->T        | 292   | Stop at 304 |
|       | Stop at |       |             |       | G->A/A-     |       |             |       |             |
| 99    | 147     | 227   | Ins         | 324   | >G          | 296   | A->T        | 328   | del         |
|       | Stop at |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 134   | 169     | 248   | G->T/G-     | 27    | Fr.         | 164   | G->A        | 338   | Stop at 346 |
|       |         |       | >T          |       |             |       |             |       |             |
| 242   | T->C    | 265   | T->C/G-     | 162   | del         | 148   | T->G        | 243   | A->C        |
| 193   | C->T    | 272   | T->A        | 277   | Ins         | 274   | del         | 348   | T->A        |

Tableau 3

Annexe B(5)

| Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       |
|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| 188   | Fr.         | 274   | T->G        | 135   | T->G        | 211   | Stop at 215 | 304   | C->T        |
| 152   | 169         | 349   | Fr.         | 69    | C->G        | 239   | A->T        | 228   | G->T        |
| 57    | Fr.         | 203   | Fr.         | 242   | T->G        | 313   | ins         | 370   | A->C        |
| 281   | C->G        | 205   | T->G        | 157   | G->A        | 327   | T->G        | 149   | C->T/C->T   |
| 260   | 263         | 205   | A->C        | 198   | G->C        | 211   | C->A        | 158   | C->T/G->A   |
| 132   | A->T        | 246   | A->T        | 157   | T->G        | 246   | Stop at 246 | 240   | G->A        |
| 249   | 263         | 282   | Stop at 305 | 279   | G->C        | 163   | C->T        | 258   | Stop at 263 |
| 167   | G->T        | 133   | A->C        | 134   | Ins         | 252   | del         | 317   | C->A        |
| 17    | A->T        | 162   | A->T        | 239   | Stop at 263 | 129   | del         | 262   | T->A        |
| 24    | A->T        | 174   | A->T        | 168   | Stop at 169 | 215   | G->C        | 263   | A->T        |
| 175   | C->T        | 253   | C->G        | 134   | Fr.         | 253   | A->C        | 163   | T->G        |
| 358   | G->A        | 131   | A->G        | 253   | A->T        | 274   | Ins         | 312   | Fr.         |
| 175   | Ins         | 137   | T->A        | 254   | A->T        | 154   | C->A        | 301   | C->A        |
| 115   | C->T        | 141   | Fr.         | 247   | A->G        | 183   | C->T        | 226   | G->A/G->A   |
| 103   | Fr.         | 157   | T->A        | 235   | A->T        | 225   | T->A        | 200   | A->C/A->C   |
| 237   | Fr.         | 157   | Fr.         | 176   | Stop at 243 | 149   | ins         | 207   | G->C        |
| 250   | C->T        | 176   | Ins         | 163   | Stop at 169 | 171   | Fr.         | 226   | Stop at 227 |
| 365   | A->G        | 240   | Fr.         | 248   | Stop at 344 | 287   | A->T        | 266   |             |
| 271   | G->A        | 274   | T->C        | 289   | Stop at 304 | 133   | G->T        | 113   | del         |
| 320   | G->C        | 46    | Fr.         | 163   | Fr.         | 137   | C->A        | 226   | Fr.         |
| 349   | G->T        | 112   | Fr.         | 207   | Fr.         | 148   | G->T        | 94    | C->A        |
| 126   | del         | 295   | C->T        | 251   | A->T        | 246   | A->C        | 127   | Fr.         |
| 36    | G->A        | 193   | T->A        | 112   | Stop at 120 | 251   | T->C        | 133   | Stop at 145 |
| 76    | Fr.         | 221   | G->T        | 120   | Stop at 122 | 273   | T->C        | 153   | Stop at 180 |
| 241   | C->G        | 227   | Fr.         | 231   | C->T        | 297   | C->A        | 75    | C->T        |
| 281   | G->C        | 241   | C->A        | 212   | Stop at 214 | 192   | G->A        | 116   | Stop at 122 |
| 244   | G->A        | 281   | G->A        | 179   | A->C        | 244   | C->G        | 184   | del         |
| 218   | T->G        | 316   | Ins         | 174   | G->T        | 221   | Stop at 222 | 106   | Stop at 122 |
| 256   | Stop at 344 | 344   | Fr.         | 232   | del         | 243   | T->A        | 69    | Stop at 147 |
| 280   | A->C/G->C   | 145   | T->G        | 173   | Stop at 195 | 308   | C->G        | 298   | Stop at 344 |
| 258   | A->G        | 145   | T->C        | 273   | Stop at 344 | 189   | C->A        | 182   | ins         |
| 270   | T->A        | 194   | T->C        | 143   | T->A        | 239   |             | 133   | del         |
| 176   | T->G        | 162   | A->G        | 161   | C->T        | 142   | C->G        | 163   | Stop at 168 |
| 171   | Stop at 231 | 315   | Ins         | 72    | Stop at 120 | 295   | C->A        | 174   | del         |
| 251   | 263         | 203   | T->A        | 265   | del         | 156   | Stop at 168 | 330   | T->G        |
| 337   | C->T        | 273   | Ins         | 214   | Stop at 214 | 213   | Stop at 245 | 125   | C->G        |
| 266   | G->C        | 62    | G->T        | 107   | Stop at 147 | 243   | Stop at 244 | 258   | Stop at 344 |
| 203   | G->C        | 71    | Fr.         | 317   | Ins         | 289   | C->T        | 330   | Stop at 335 |
| 241   | 252         | 128   | Fr.         | 165   | C->A        | 211   | del         | 113   | T->C        |
| 193   | A->T        | 203   | T->C        | 99    | Stop at 122 | 220   | Stop at 244 | 265   | T->G        |
| 255   | A->G        | 254   | C->G        | 36    | C->T        | 229   | T->G        | 126   | T->C        |
| 194   | C->G        | 282   | Fr.         | 245   | Ins         | 253   | del         | 214   | Stop at 218 |
| 342   | 342         | 258   | G->C        | 76    | C->T        | 302   | Stop at 303 | 284   | C->T        |
| 55    | Ins         | 217   | Fr.         | 160   | T->A        | 208   | A->G        | 96    | ins         |
| 257   | C->G        | 139   | A->C        | 165   | A->C        | 212   | Stop at 244 | 62    | Stop at 121 |



Tableau 3

Annexe B(6)

| Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event          | Codon | Event       | Codon | Event                |
|-------|-------------|-------|-------------|-------|----------------|-------|-------------|-------|----------------------|
| 282   | ins         | 215   | A->C        | 269   | Fr.<br>G->T/C- | 129   | Stop at 145 | 285   | A->C                 |
| 245   | G->C        | 243   | Ins         | 245   | >A             | 190   | del         | 358   | G->T                 |
| 209   | ins         | 295   | Fr.         | 208   | G->A           | 216   | Stop at 221 | 122   | G->A                 |
| 239   | ins         | 285   | A->T        | 236   | C->T           | 275   | Stop at 304 | 69    | Stop at 122          |
| 179   | T->G        | 170   | Stop at 179 | 294   | G->A           | 150   | ins         | 155   | C->T/C->G<br>G->A/C- |
| 314   | C->T        | 208   | Stop at 246 | 251   | Fr.            | 188   | C->G        | 245   | >G                   |
| 155   | C->T        | 209   | Stop at 214 | 215   | Ins            | 220   | Ins         | 181   | C->G                 |
| 249   | Stop at 344 | 240   | Stop at 263 | 154   | C->T           | 292   | A->C        | 185   | Ins                  |
| 116   | C->G        | 141   | G->T        | 293   | G->C           | 305   | G->T        | 52    | Stop at 56           |
| 163   | A->G        | 151   | Fr.         | 161   | C->G           | 48    | A->T/C->T   | 112   | Stop at 122          |
| 173   | G->C        | 182   | Stop at 246 | 56    | G->A           | 154   | C->G        | 165   | Stop at 169          |
| 255   | C->T        | 140   | A->G        | 139   | G->A           | 150   | Fr.         | 323   | del                  |
| 255   | C->G        | 142   | C->T        | 222   | G->C           | 329   | C->A        | 67    | C->G                 |
| 218   | T->C        | 169   | T->A        | 302   | Stop at 344    | 80    | C->T        | 148   | A->T                 |
| 301   | Stop at 344 | 170   | A->G        | 144   | Stop at 169    | 243   | T->G        | 230   | Stop at 246          |
| 271   | A->T        | 271   | A->G        | 166   | T->G           | 104   | Stop at 148 | 95    | Stop at 148          |
| 286   | A->G        | 331   | C->T        | 149   | T->A           | 117   | Stop at 148 | 276   | Stop at 286          |
| 294   | A->G        | 194   | Stop at 245 | 204   | del            | 138   | C->A        | 249   | Stop at 342          |
| 264   | C->T        | 113   | T->G/T->G   | 127   | C->A           | 248   | C->T/G->C   | 208   | del                  |
| 235   | A->G        | 165   | C->T        | 289   | T->C           | 167   | G->A        | 163   | Stop at 163          |
| 249   | A->T        | 176   | Stop at 246 | 261   | A->G           | 214   | C->G        | 213   | A->G                 |
| 216   | G->A        | 207   | T->G        | 269   | A->G           | 272   | Fr.         | 282   | Stop at 304          |
| 215   | G->A        | 297   | C->T        | 128   | Stop at 169    | 186   | A->G        | 295   | Stop at 344          |
| 272   | G->A        | 141   | T->G        | 159   | Stop at 169    | 147   | Ins         | 160   | del                  |
| 267   | Stop at 344 | 181   | G->C        | 204   | Ins            | 261   | T->G        | 233   | A->T                 |
| 242   | G->A        | 229   | Fr.         | 242   | Stop at 242    | 240   | T->G        | 186   | T->C                 |
| 195   | T->C        | 276   | Fr.         | 237   | del            | 288   | Fr.         | 243   | T->C/G->A            |
| 172   | G->T        | 149   | Stop at 169 | 284   | Stop at 304    | 286   | A->G/A->T   | 142   | C->A                 |
| 239   | A->G        | 193   | C->G        | 331   | G->T           | 126   | Stop at 169 | 144   | G->T                 |
| 262   | G->T        | 293   | Stop at 304 | 130   | T->A           | 182   | Fr.         | 231   | Fr.                  |
| 255   | T->C        | 147   | Fr.         | 39    | C->T           | 298   | Fr.         | 254   | Fr.                  |
| 286   | A->C        | 286   | G->T        | 352   | G->C           | 220   | T->G        | 266   | ins                  |
| 283   | G->A        | 287   | Stop at 303 | 209   | Stop at 246    | 269   | G->A        | 258   | A->C                 |
| 190   | C->T        | 293   | G->A        | 90    | C->T           | 232   | Fr.         | 239   | Stop at 261          |
| 154   | G->A        | 295   | T->C        | 111   | G->A           | 131   | del         | 262   | G->C/G->C            |
| 272   | Stop at 344 | 215   | Fr.         | 119   | C->T           | 261   | Fr.         | 296   | Stop at 334          |
| 143   | G->A        | 333   | Fr.         | 141   | T->C           | 111   | T->A        | 284   | del                  |
| 271   | A->C        | 28    | A->C        | 202   | T->C           | 285   | Fr.         | 150   | A->C                 |
| 133   | T->A        | 67    | C->T        | 326   | A->G           | 266   | G->A/A->T   | 225   | G->T                 |
| 174   | Fr.         | 288   | A->G        | 36    | G->T           | 162   | Stop at 169 | 247   | Fr.                  |
| 132   | A->G        | 276   | del         | 68    | A->G           | 208   | Ins         | 322   | C->T                 |
| 252   | Fr.         | 292   | Fr.         | 117   | G->T           | 250   | Ins         | 85    | Stop at 117          |
| 330   | T->A        | 189   | C->T        | 145   | G->T           | 130   | Stop at 169 | 86    | ins                  |
| 179   | C->A        | 210   | A->G        | 215   | G->A/T->A      | 289   | Fr.         | 189   | Fr.                  |
| 309   | C->G        | 217   | T->C        | 325   | G->A           | 198   | Fr.         | 315   | Fr.                  |
| 212   | ins         | 135   | Stop at 169 | 112   | G->A           | 302   | Fr.         | 169   | Stop at 180          |
| 175   | G->T        | 165   | A->G        | 308   | G->A           | 137   | C->T        | 245   | G->T/G->T            |

Tableau 3

Annexe B(7)

| Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event          |
|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|----------------|
| 153   | C->G        | 234   | del         | 63    | C->T        | 191   | Ins         | 175   | C->A/G->C/C->G |
| 145   | >T          | 218   | del         | 104   | A->T        | 186   | G->A        | 71    | C->T           |
| 277   | Fr.         | 100   | C->T        | 212   | T->C        | 237   | ins         | 72    | Stop at 148    |
| 275   | G->T        | 169   | G->A        | 217   | G->A        | 230   | A->G        | 98    | T->A           |
| 110   | C->T        | 158   | Stop at 179 | 328   | T->C        | 184   | A->G        | 287   | Stop at 304    |
| 232   | T->A        | 143   | Stop at 169 | 45    | C->T        | 157   | ins         | 162   | A->G/C->T      |
| 151   | C->A/C->T   | 200   | Ins         | 299   | G->C        | 95    | T->A/T->G   | 130   | T->C           |
| 218   | G->T        | 185   | Stop at 246 | 111   | T->C        | 314   | Fr.         | 215   | Stop at 243    |
| 139   | A->G        | 11    | G->A        | 127   | T->C        | 306   | A->G        | 204   | Stop at 207    |
| 250   | C->G        | 217   | G->C        | 162   | Ins         | 45    | C->A        | 315   | Stop at 336    |
| 280   | A->C        | 72    | Stop at 122 | 360   | G->T        | 100   | Fr.         | 33    | Stop at 43     |
| 127   | C->T        | 105   | G->T        | 257   | Ins         | 162   | Fr.         | 41    | Stop at 43     |
| 176   | G->C        | 221   | G->A        | 341   | T->G        | 319   | Fr.         | 80    | Stop at 120    |
| 274   | G->C        | 253   | A->G        | 242   | Stop at 246 | 113   | Fr.         | 96    | Stop at 147    |
| 246   | T->G        | 300   | Stop at 344 | 262   | del         | 126   | C->A        | 207   | Stop at 212    |
| 229   | Stop at 238 | 250   | Stop at 342 | 257   | T->G        | 196   | Stop at 246 | 215   | Stop at 245    |
| 247   | A->C        | 135   | T->A        | 229   | T->C        | 175   | G->A/C->G   | 224   | Stop at 246    |
| 290   | G->A        | 159   | C->T/C->T   | 196   | G->A        | 182   | T->G        | 260   | del            |
| 219   | Stop at 246 | 249   | G->A        | 200   | A->G        | 190   | C->G        | 276   | Stop at 339    |
| 88    | Stop at 122 | 198   | A->G        | 278   | Stop at 344 | 141   | Stop at 148 | 290   | Stop at 339    |
| 254   | T->C        | 238   | T->G        | 144   | G->C        | 166   | Stop at 180 | 300   | Stop at 343    |
| 283   | C->G        | 243   | A->T        | 158   | Stop at 169 | 345   | Stop at 369 | 51    | Stop at 121    |
| 299   | G->A        | 259   | G->A        | 252   | Stop at 344 | 192   | C->A        | 301   | Stop at 303    |
| 346   | G->A        | 268   | A->G        | 241   | Stop at 261 | 65    | Fr.         | 236   | A->C/C->G      |
| 116   | T->C        | 287   | Fr.         | 282   | C->T/G->A   | 185   | G->T        | 83    | C->T           |
| 150   | A->G        | 302   | G->A        | 276   | G->T        | 181   | C->A        | 237   | T->C           |
| 95    | T->C        | 189   | G->C        | 196   | C->A        | 190   | Stop at 208 | 156   | ins            |
| 54    | T->A        | 212   | Fr.         | 193   | T->C        | 155   | C->G        | 128   | C->G           |
| 256   | C->T        | 51    | G->T        | 160   | A->C        | 242   | G->T/C->T   | 243   | T->G/G->C      |
| 309   | C->A        | 160   | G->C        | 243   | A->G        | 269   | A->T        | 133   | A->G           |
| 109   | T->C        | 207   | Ins         | 206   | Stop at 246 | 283   | Fr.         | 125   | C->A           |
| 265   | T->C        | 147   | T->G        | 194   | T->A        | 189   | G->A        | 62    | A->G           |
| 139   | Stop at 169 | 177   | Fr.         | 212   | T->A        | 244   | G->A/G->C   | 54    | C->T           |
| 154   | G->T        | 121   | Fr.         | 169   | A->G        | 138   | Stop at 148 | 84    | C->G           |
| 179   | A->T        | 147   | T->C        | 183   | T->C        | 188   | Stop at 208 | 202   | G->C/T->G      |
| 255   | del         | 160   | A->G        | 77    | C->G        | 246   | del         | 319   | A->C           |
| 342   | Stop at 344 | 230   | Fr.         | 188   | Ins         | 180   | G->C        | 138   | C->G           |
| 11    | G->C        | 237   | A->C        | 158   | G->T/C->T   | 175   | del         | 229   | T->A/G->A      |
| 121   | Stop at 122 | 47    | Stop at 121 | 194   | Stop at 207 | 290   | Stop at 301 | 101   | Stop at 122    |
| 34    | ins         | 78    | Fr.         | 253   | Ins         | 271   | del         | 278   | Stop at 304    |
| 53    | G->A        | 81    | Stop at 122 | 360   | Stop at 369 | 156   | Stop at 180 | 339   | Fr.            |
| 144   | A->C        | 108   | Stop at 146 | 191   | C->G        | 69    | C->A        | 303   | G->T           |
| 280   | A->G        | 110   | G->C        | 141   | T->A        | 112   | C->A        | 247   | Stop at 344    |

Tableau 3

## Annexe B(8)

| Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       |
|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| 326   | G->T        | 156   | C->T        | 303   | A->T        | 193   | C->A        | 299   | Ins         |
| 332   | Stop at 344 | 217   | del         | 49    | Ins         | 222   | Fr.         | 293   | del         |
| 256   | Ins         | 242   | T->A        | 62    | Stop at 141 | 228   | Stop at 245 | 247   | Stop at 343 |
| 283   | C->T        | 245   | Stop at 340 | 103   | del         | 145   | del         | 5     | C->T        |
| 232   | T->C        | 251   | Ins         | 105   | del         | 148   | Stop at 167 | 123   | C->T        |
| 184   | Fr.         | 91    | G->T        | 121   | del         | 140   | Stop at 168 | 126   | C->T        |
| 273   | C->G        | 136   | A->G        | 124   | Ins         | 171   | Stop at 180 | 320   | G->A        |
| 133   | T->C        | 146   | G->C        | 124   | Stop at 167 | 304   | Fr.         | 356   | G->A        |
| 272   | G->T        | 164   | A->T        | 338   | Stop at 343 | 159   | ins         | 379   | G->A        |
| 293   | G->T        | 194   | Fr.         | 336   | G->T        | 261   | G->A        | 154   | Stop at 180 |
| 267   | G->A        | 255   | A->T        | 124   | C->G        | 304   | A->G        | 164   | G->C        |
| 325   | G->T        | 339   | Ins         | 284   | A->T        | 222   | G->T        | 75    | C->G        |
| 71    | Ins         | 35    | G->T        | 144   | G->A        | 291   | G->C        | 163   | Stop at 165 |
| 120   | A->T        | 213   | G->T        | 227   | C->T        | 147   | T->A/T->A   | 238   | Stop at 244 |
| 151   | Ins         | 261   | Stop at 263 | 208   | G->T        | 216   | G->C        | 8     | C->T        |
| 307   | Fr.         | 299   | T->C        | 228   | G->A        | 91    | Ins         | 15    | A->C        |
| 108   | Fr.         | 204   | A->T        | 196   | G->T        | 311   | A->C        | 61    | A->G        |
| 257   | T->A        | 47    | Fr.         | 195   | C->G        | 334   | Stop at 344 | 72    | C->T        |
| 257   | Stop at 344 | 178   | C->A        | 272   | T->G        | 211   | T->C        | 102   | ins         |
| 138   | G->T        | 257   | G->A        | 53    | G->C        | 197   | G->T        | 104   | G->T        |
| 155   | C->A        | 341   | C->T        | 290   | C->G        | 202   | C->A        | 106   | A->G        |
| 167   | C->A        | 290   | C->T        | 292   | A->T/A->T   | 219   | C->A        | 365   | C->T        |
| 174   | A->G        | 169   | T->C        | 245   | >T          | 228   | G->C        | 10    | C->T        |
| 181   | G->T        | 233   | C->T        | 188   | Stop at 246 | 163   | A->C        | 21    | C->T        |
| 241   | T->A        | 198   | G->A        | 288   | Stop at 344 | 271   | G->C/A->G   | 361   | G->A        |
| 305   | A->T        | 200   | Fr.         | 176   | Fr.         | 238   | Fr.         | 364   | C->T        |
| 273   | C->A        | 228   | C->G        | 148   | Stop at 179 | 206   | T->A        | 385   | T->C        |
| 219   | C->T        | 236   | C->A        | 161   | Stop at 169 | 52    | del         | 307   | A->G        |
| 251   | C->G        | 245   | G->T/C->T   | 211   | Stop at 246 | 94    | Stop at 122 | 161   | G->T/C->T   |
| 233   | C->G        | 249   | Ins         | 244   | Stop at 246 | 236   | Stop at 236 | 241   | Stop at 263 |
| 215   | Stop at 246 | 251   | T->A        | 247   | del         | 107   | C->A        | 327   | Stop at 335 |
| 216   | Ins         | 258   | Fr.         | 260   | Stop at 344 | 106   | Fr.         | 157   | T->C        |
| 344   | T->C        | 278   | Ins         | 216   | T->C        | 69    | Fr.         | 132   | Stop at 169 |
| 213   | G->C        | 279   | Ins         | 231   | A->T        | 204   | Fr.         | 221   | A->C        |
| 82    | C->T        | 296   | A->C        | 208   | C->A        | 305   | A->C/G->T   | 184   | G->C        |
| 151   | del         | 255   | Stop at 343 | 301   | C->G        | 269   | Stop at 344 | 157   | Stop at 179 |
| 180   | G->A        | 290   | Stop at 344 | 208   | C->G        | 230   | Stop at 238 | 289   | Stop at 305 |
| 337   | G->A        | 137   | Stop at 145 | 237   | G->C        | 227   | Stop at 228 | 105   | G->C        |
| 281   | A->T        | 155   | Fr.         | 243   | G->C        | 363   | G->A        | 215   | Stop at 221 |
| 133   | T->G        | 206   | Ins         | 159   | G->T        | 253   | Fr.         | 179   | Stop at 180 |
| 236   | del         | 242   | Ins         | 33    | Ins         | 250   | Stop at 344 | 128   | Stop at 148 |
| 306   | G->C        | 300   | Fr.         | 192   | del         | 259   | C->A        | 256   | Stop at 263 |
| 227   | T->A        | 191   | T->C        | 312   | C->A        | 167   | del         | 131   | Stop at 169 |
| 138   | G->C        | 191   | C->A        | 321   | Stop at 344 | 173   | Stop at 246 | 143   | Stop at 167 |
| 178   | Stop at 246 | 246   | T->A        | 283   | C->G/C->G   | 313   | Fr.         | 158   | C->T/G->T   |
| 213   | C->T/A->G   | 258   | A->T        | 285   | >G          | 346   | Ins         | 207   | A->T        |
| 191   | Stop at     | 143   | Ins         | 283   | C->A        | 293   | Ins         | 245   | Stop at 262 |

Tableau 3

Annexe B(9)

| Codon | Event   | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       | Codon | Event       |
|-------|---------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
|       | 207     |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 236   | A->G    | 159   | Fr.         | 216   | del         | 224   | A->T        | 258   | Stop at 291 |
| 196   | G->C    | 165   | Stop at 178 | 318   | C->T        | 158   | Stop at 167 | 266   | Stop at 271 |
|       |         |       |             |       | G->C/C-     |       |             |       |             |
| 156   | G->A    | 168   | Ins         | 119   | >G/C->G     | 154   | Stop at 167 | 284   | Stop at 344 |
| 339   | G->T    | 169   | del         | 344   | T->G        | 283   | Stop at 304 | 285   | ins         |
| 166   | C->G    | 195   | T->G        | 216   | Stop at 246 | 284   | C->A        | 290   | ins         |
|       | Stop at |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 184   | 246     | 191   | C->T        | 240   | G->C        | 176   | G->T/C->T   | 294   | Stop at 344 |
|       | Stop at |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 279   | 344     | 152   | Ins         | 306   | Stop at 344 | 47    | C->T/C->T   | 308   | Stop at 344 |
| 140   | C->T    | 168   | A->C        | 210   | A->T        | 151   | C->T/C->T   | 49    | Stop at 50  |
| 282   | C->A    | 209   | G->C        | 198   | A->T        | 88    | C->T/C->T   | 254   | Stop at 260 |
| 162   | T->A    | 209   | G->A        | 273   | Fr.         | 71    | C->A        | 301   | Stop at 305 |
| 251   | C->T    | 214   | T->G        | 138   | del         | 162   | T->C        | 311   | Stop at 344 |
|       | Stop at |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 241   | 246     | 166   | Fr.         | 171   | Stop at 173 | 180   | A->G        | 320   | Stop at 344 |
|       | G->A/G- |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 248   | >A      | 265   | Stop at 344 | 174   | Ins         | 150   | Stop at 163 | 324   | Stop at 344 |
|       | Stop at |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 362   | 369     | 163   | C->G        | 209   | A->C        | 218   | Stop at 219 | 244   | Stop at 263 |
| 81    | C->T    | 182   | T->A        | 208   | Stop at 215 | 218   | ins         | 265   | C->A        |
|       | G->A/G- |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 224   | >A      | 211   | Ins         | 285   | Stop at 304 | 228   | C->A        | 222   | Stop at 246 |
| 197   | T->G    | 236   | T->A        | 286   | G->C        | 248   | Fr.         | 296   | C->A        |
| 301   | C->T    | 267   | C->T        | 130   | C->A        | 282   | G->A/G->T   | 205   | ins         |
| 157   | G->C    | 148   | G->A        | 201   | Fr.         | 61    | A->T        | 77    | Fr.         |
| 282   | G->A    | 133   | Stop at 169 | 330   | Stop at 344 | 75    | T->C        | 86    | C->T        |
| 276   | C->A    | 174   | Stop at 179 | 131   | Stop at 148 | 76    | G->A        | 112   | C->T        |
|       | C->T/C- |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 250   | >T      | 239   | A->C        | 236   | Stop at 239 | 295   | C->G        | 320   | ins         |
| 279   | G->T    | 244   | Fr.         | 236   | Ins         | 340   | G->A        | 125   | G->T        |
|       | C->T/C- |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 219   | >T      | 271   | G->T        | 238   | del         | 144   | A->G        | 266   | Fr.         |
|       | C->T/C- |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 152   | >T      | 278   | Fr.         | 313   | Stop at 334 | 126   | T->G        | 135   | Stop at 148 |
| 157   | C->T    | 171   | G->A        | 240   | Stop at 262 | 234   | T->C/C->G   | 316   | Stop at 336 |
| 158   | C->T    | 229   | G->A        | 266   | del         | 165   | Fr.         | 234   | T->A/C->A   |
|       | C->T/C- |       |             |       |             |       |             |       |             |
| 222   | >T      | 161   | >A          | 276   | Stop at 344 | 101   | A->T        | 233   | C->T/A->C   |
| 195   | C->T    | 168   | C->A        | 166   | Ins         | 254   | Stop at 344 | 206   | T->A/G->T   |
|       |         |       |             |       |             |       | G->A/G-     |       |             |
| 291   | G->T    | 241   | T->C        | 150   | Stop at 169 | 217   | >A          | 226   | C->A        |
| 192   | A->T    | 154   | Ins         | 222   | C->A        | 169   | Fr.         | 302   | G->C        |
|       |         |       | C->T/C-     |       |             |       |             |       |             |
| 333   | G->A    | 177   | >T          | 218   | T->A        | 167   | A->T        | 260   | C->G        |
| 369   | del     | 202   | G->C        | 228   | C->T        | 148   | A->C        | 220   | A->G/T->A   |
|       |         |       | C->T/C-     |       |             |       |             |       |             |
| 203   | G->A    | 250   | >G          | 141   | C->A        | 155   | Stop at 180 | 233   | Stop at 246 |
| 232   | C->G    | 261   | A->T        | 221   | G->C        | 195   | del         | 325   | G->C        |
| 188   | G->A    | 303   | G->C        | 226   | C->T        | 248   | del         | 185   | A->T        |
| 224   | Fr.     | 182   | G->A        | 215   | T->C        | 275   | T->A        | 186   | Stop at 208 |
| 199   | A->G    | 177   | C->A        | 85    | C->T        | 230   | Stop at 239 | 184   | Stop at 185 |
| 277   | T->C    | 271   | G->C        | 89    | C->T        | 303   | Stop at 344 | 187   | Stop at 208 |
| 176   | T->C    | 292   | A->T        | 101   | A->G        | 279   | del         | 234   | C->T        |
| 227   | T->C    | 300   | C->T        | 132   | A->T/A-     | 153   | Fr.         | 235   | Stop at 239 |

## Annexe B(10)

[illegible]

Annexe C

Tableau 5

| Accession # | Phenotype        | Mutation type | Pathogenicity |                    | Position | Change                 | Exon 1 tracts |            |           | Androgen Binding |               | Comments   | Sex of rearing | External genitalia | Family history | Reference   |
|-------------|------------------|---------------|---------------|--------------------|----------|------------------------|---------------|------------|-----------|------------------|---------------|--|----------------|--------------------|----------------|---|
|             |                  |               | Substitut. 1  | proven Exon Domain | CpG spot | Amino acid Base        | Poly Gln #    | Poly Gly # | Poly Bmax | Kd               | Thermolabile  |  |                |                    |                |   |
| 0001        | PAIS             | Substitut. 1  | Nterm         | *                  | 1002     | Glu ⇒ Lys<br>GAA ⇒ AAA |               |            |           |                  | high          | 20-50% reduction in mutant protein                               | Male           | Ambiguous          | pos            | Choong et al; J Clin Invest. 98: 1423-1431, 1996                  |
| 0002        | CAIS             | Insertion 1   | Nterm         |                    | 4        | Gly ⇒ 0<br>GGC ⇒ +C    |               |            | zero      |                  |               | 1 nt insertion causing frameshift & stop in Codon 180            | Female         | Normal             | pos            | Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58:569-675, 1996   |
| 0003        | Prostate cancer  | Substitut. 1  | Nterm         |                    | 054      | Leu ⇒ Ser<br>TTG ⇒ TCG |               |            |           |                  |               | Also Phe891Leu (TTT to CTT) mut. Somatic mutation                | Male           | Normal             |                | Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996               |
| 0004        | Laryngeal cancer | Deletion 1    | Nterm         |                    | 057      | ⇒<br>⇒                 |               |            |           |                  |               | 30 nt. deletion Somatic mutation                                 | Male           | Normal             |                | Urushibata et al; 10th. Int. Cong. Endocrinol Abstr. P3-706, 1996 |
| 0005        | Prostate cancer  | Substitut. 1  | Nterm         |                    | 057      | Leu ⇒ Gln<br>CTG ⇒ CAG |               |            |           |                  |               | Somatic mutation   | Male           | Normal             |                | Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996               |
| 0411        | Mental Retard.   | Deletion 1    | Nterm         |                    | 058      | ⇒<br>⇒                 | 8             |            |           |                  | normal normal | 3 affected siblings - normal CAG = 23                            | Male           | Normal             | pos            | Kooy et al; Am J Med Genet. 85: 389-393. 1999                     |
| 0006        | Kennedy Syndrome | Insertion 1   | Nterm         |                    | 058-078  | ⇒<br>⇒                 | > 40          |            |           |                  |               | Expansion of polyglutamine repeat                                | Male           | Normal             |                | LaSpada et al; Nature 352:77, 1991                                |
| 0007        | Prostate cancer  | Deletion 1    | Nterm         |                    | 058-078  | ⇒<br>⇒                 | 18            |            |           |                  |               | Contraction of poly Gln repeats (24 to 18) Somatic mutation      | Male           | Normal             |                | Schoenberg et al; Bioch. & Biophys Res Comm 198: 74-80 1994       |
| 0324        | Prostate cancer  | Deletion 1    | Nterm         |                    | 058-078  | ⇒<br>⇒                 | 22            |            |           |                  |               | Deletion of 1 polyGln repeat (23-22) Somatic mutation            | Male           | Normal             |                | Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997                |
| 0325        | Prostate cancer  | Insertion 1   | Nterm         |                    | 058-078  | ⇒<br>⇒                 | 22            |            |           |                  |               | Insertion of 1 polyGln repeat (21-22) in 2 diff patients.Som mut | Male           | Normal             |                | Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997                |

| Accession # |                            |                       | Pathogenicity |             | CpG Position |                 | Change          |                         | Exon 1 tracts |            | Androgen Binding |     | Comments    |  | Sex of External rearing |        | Family history |     | Reference |  |
|-------------|----------------------------|-----------------------|---------------|-------------|--------------|-----------------|-----------------|-------------------------|---------------|------------|------------------|-----|-------------|--|-------------------------|--------|----------------|-----|-----------|--|
| Phenotype   | Mutation type              | Exon Domain           | Proven        | Exon Domain | spot         | Amino acid Base | Amino acid Base | Change                  | Poly Gln #    | Poly Gly # | Bmax             | Kd  | k           |  | Male                    | Female | Normal         | neg | pos       |  |
| 0495        | Prostate cancer            | Deletion              | 1 Nterm       |             | 058-078      |                 |                 | ⇒ ⇒                     | 18            |            |                  | low | normal high | Contraction of poly Gln repeats (20 to 18) Somatic mutation                | Male                    |        | Normal         |     |           | Wallin et al; J Pathology 189: 559-653, 1999             |
| 0008        | CAIS                       | Substitut             | 1 Nterm       | *           | 060 540      |                 |                 | Gln ⇒ Stop<br>CAG ⇒ TAG |               |            |                  |     |             | Normal upregulation.   | Female                  |        | Normal         | neg |           | Zoppi et al; J Clin Inv 19:1105, 1993                    |
| 0409        | CAIS                       | Insertion or deletion | 1 Nterm       |             | 060 542      |                 |                 | Gln ⇒ Gln<br>CAG ⇒ CAAG |               |            |                  |     |             | either 1nt. insert or 2nt. del. -frameshift & stop in codon 80             | Female                  |        | Normal         | pos |           | Zhu et al; J Clin Endocrinol & metab 84: 1590-1594, 1999 |
| 0009        | Prostate cancer            | Substitut             | 1 Nterm       |             | 064 550      |                 |                 | Gln ⇒ Arg<br>CAG ⇒ CGG  |               |            |                  |     |             | Also Leu830Pro (C <sub>TT</sub> to C <sub>CT</sub> ) mut. Somatic mutation | Male                    |        | Normal         |     |           | Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996      |
| 0416        | CAIS                       | Insertion             | 1 Nterm       |             | 085 617      |                 |                 | Gln ⇒ Gln<br>CAG ⇒ CAAG | 25            |            | zero             |     |             | 1nt. insertion causing frameshift and stop in codon 91                     | Female                  |        | Normal         |     |           | Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999             |
| 0529        | CWR22R Prost. CA Cell line | Substitut             | 1 Nterm       |             | 91 635       |                 |                 | Glu ⇒ Asp<br>⇒          | 27            | 19         |                  |     |             | AR indep.+Leu57Gln & His 874Tyr mut. + Duplication of exon 3               | Male                    |        | Normal         |     |           | Chelnski et al. The Prostate 47: 66-75, 2001             |
| 0417        | CAIS                       | Deletion              | 1 Nterm       |             | 102 668      |                 |                 | Pro ⇒ Pro<br>CCAC ⇒ CCG | 12            | 25         | zero             |     |             | 1 nt. deletion causing frameshift and stop in codon 172                    | Female                  |        | Normal         | neg |           | Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999             |
| 0010        | Prostate cancer            | Substitut             | 1 Nterm       |             | 112 698      |                 |                 | Gln ⇒ His<br>CAG ⇒ CAT  |               |            |                  |     |             | Also Trp798Stop (TGG to TGA) mut. Somatic mutation                         | Male                    |        | Normal         |     |           | Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996      |
| 0418        | CAIS                       | Substitut             | 1 Nterm       |             | 113 699      |                 |                 | Gln ⇒ Stop<br>CAA ⇒ TAA | 25            | 27         |                  |     |             | 1nt. deletion causing frameshift and stop at codon 172                     | Female                  |        | Normal         |     |           | Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999             |
| 0417        | CAIS                       | Deletion              | 1 Nterm       |             | 125 738      |                 |                 | Pro ⇒ Pro<br>CCAC ⇒ CCG | 23            | 24         | zero             |     |             | 1nt. deletion causing frameshift and stop in codon 172                     | Female                  |        | Normal         |     |           | Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999             |
| 0011        | CAIS                       | Deletion              | 1 Nterm       |             | 127 743      |                 |                 | Arg ⇒ Arg<br>AGAA ⇒ AGG |               |            | zero             |     |             | 1 nt deletion causing frameshift & stop in Codon 172                       | Female                  |        | Normal         | neg |           | Batch et al; Hum Mol Genet 1: 497, 1992                  |
| 0436        | CAIS                       | Deletion              | 1 Nterm       |             | 127 743      |                 |                 | Arg ⇒ Arg<br>AGAA ⇒ AGG |               |            |                  |     |             | 1 nt deletion causing frameshift & stop in Codon 172                       | Female                  |        | Normal         |     |           | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000 |
| 0012        | CAIS                       | Deletion              | 1 Nterm       |             | 140          |                 |                 | ⇒ ⇒                     |               |            |                  |     |             | Deletion of Codons 140-148 Stop in Codon 154                               | Female                  |        | Normal         |     |           | Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996           |

| Pathogenicity        |               |                    | Exon 1 tracts |            |            | Androgen Binding Thermolabile |            | Comments   | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|----------------------|---------------|--------------------|---------------|------------|------------|-------------------------------|------------|------------|----------------|--------------------|----------------|--|
| Accession #          | Mutation type | Proven Exon Domain | CpG Position  | Change     | Amino acid | Base                          | Poly Gln # | Poly Gly # |                |                    |                |  |
| Phenotype            |               |                    | spot          | Base       |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0516 CAIS            | Substitut 1   | Nterm              | 153           | Glu ⇒ Stop |            |                               |            |            |                | Normal             |                | Copelli et al; Asian J Androl 1: 73-77, 1999             |
|                      |               |                    | 819           | GAG ⇒ TAG  |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0523 CAIS            | Substitut 1   | Nterm              | 153           | Glu ⇒ Stop |            |                               |            |            |                | Normal             |                | Gacobi et al. Hum Genet. 108; 176, 2001                  |
|                      |               |                    | 819           | GAG ⇒ TAG  |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0013 CAIS            | Substitut 1   | Nterm              | 172           | Leu ⇒ Stop |            |                               |            |            |                | Normal             |                | Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996           |
|                      |               |                    | 876           | TTA ⇒ TGA  |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0316 PAIS            | Substitut 1   | Nterm              | 172           | Leu ⇒ Stop |            |                               |            |            |                | Ambiguous          |                | Holterhus et al; J Clin Endocrinol. 82: 3584-3589, 1997  |
|                      |               |                    | 876           | TTA ⇒ TGA  |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0420 CAIS            | Substitut 1   | Nterm              | 172           | Leu ⇒ Stop |            |                               |            |            |                | Normal             | neg            | Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999             |
|                      |               |                    | 876           | TTA ⇒ TGA  |            |                               | 24         |            |                |                    |                |  |
| 0014 Prostate cancer | Substitut 1   | Nterm              | 180           | Lys ⇒ Arg  |            |                               |            |            |                | Normal             |                | Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996      |
|                      |               |                    | 911           | AAA ⇒ AGA  |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0319 CAIS            | Substitut 1   | Nterm              | 194           | Gln ⇒ Arg  |            |                               |            |            |                | Normal             |                | Komori et al; J Obstetrics & Gynecol. 23: 277-81, 1997   |
|                      |               |                    | 943           | CAA ⇒ CGA  |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0551 Prostate cancer | Substitut 1   | Nterm              | 198           | Glu ⇒ Gly  |            |                               |            |            |                | Normal             |                | Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001     |
|                      |               |                    | 955           | GAA ⇒ GGA  |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0015 CAIS            | Insertion 1   | Nterm              | 202           | Glu ⇒ 0    |            |                               |            |            |                | Normal             | neg            | Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992                   |
|                      |               |                    |               | ⇒          |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0549 Prostate cancer | Substitut 1   | Nterm              | 202           | Glu ⇒ Glu  |            |                               |            |            |                | Normal             |                | Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001     |
|                      |               |                    | 968           | GAA ⇒ GAG  |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0395 Normal          | Substitut 1   | Nterm              | 205           | Ser ⇒ Arg  |            |                               |            |            |                | Normal             |                | Macke et al; Am J Human Genetics 53: 844-852, 1993       |
|                      |               |                    | 977           | AGC ⇒ AGG  |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0437 CAIS            | Deletion 1    | Nterm              | 208           | Arg ⇒ Lys  |            |                               |            |            |                | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000 |
|                      |               |                    | 985           | AAGA ⇒ AAG |            |                               |            |            |                |                    |                |  |
| 0376 MAIS            | Substitut 1   | Nterm              | 210           | Arg ⇒ Arg  |            |                               |            |            |                | Normal             |                | Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998          |
|                      |               |                    | 992           | AGG ⇒ AGA  |            |                               |            |            |                |                    |                |  |



| Accession # | Phenotype | Mutation type | Pathogenicity proven |      | CpG Position<br>Exon<br>hot spot | Change<br>Amino acid<br>Base | Exon 1 tracts |               |               | Androgen Binding<br>Thermolabile |                | Comments   | Sex of<br>rearing | External<br>Genitalia | Family<br>history | Reference  |
|-------------|-----------|---------------|----------------------|------|----------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------------|--|-------------------|-----------------------|-------------------|--|
|             |           |               | Domain               | Exon | Base                             | Base                         | Gln #         | Poly<br>Gly # | Poly<br>Gln # | B <sub>max</sub>                 | K <sub>d</sub> |  |                   |                       |                   |  |
| 0328        | Normal    | Substitut 1   | Nterm                | 211  | 995                              | Glu ⇒ Glu<br>GAG ⇒ GAA       |               |               |               |                                  |                | Silent mutation -<br>polymorphism<br>detected in 8% popul.       | Male              | Normal                |                   | Batch et al; Hum Mol<br>Genet 1:497, 1992                |
| 0329        | Normal    | Substitut 1   | Nterm                | 211  | 995                              | Glu ⇒ Glu<br>GAG ⇒ GAA       |               |               |               |                                  |                | Silent mut. polymorph<br>-detected in 14% of X<br>chromosomes    | Male              | Normal                |                   | Hjort et al; Eur J Pediatr<br>153: 317-321, 1994         |
| 0330        | Normal    | Substitut 1   | Nterm                | 211  | 995                              | Glu ⇒ Glu<br>GAG ⇒ GAA       |               |               |               |                                  |                | Silent mutation<br>polymorphism                                  | Male              | Normal                |                   | Lu et al; Clinical<br>Genetics 49: 323-324,<br>1996      |
| 0377        | Normal    | Substitut 1   | Nterm                | 211  | 995                              | Glu ⇒ Glu<br>GAG ⇒ GAA       |               |               |               |                                  |                | Silent mutation<br>polymorphism                                  | Male              | Normal                |                   | Wang et al; Clinical<br>Genetics 54: 185-192,<br>1998    |
| 0396        | Normal    | Substitut 1   | Nterm                | 211  | 995                              | Glu ⇒ Glu<br>GAG ⇒ GAA       |               |               |               |                                  |                | Silent mut. polymorph<br>detected in 10% of X<br>chromosomes     | Male              | Normal                |                   | Macke et al; Am J<br>Human Genetics 53:<br>844-852, 1993 |
| 0378        | MAIS      | Substitut 1   | Nterm                | 211  | 995                              | Glu ⇒ Glu<br>GAG ⇒ GAA       |               |               |               |                                  |                | Silent mutation<br>polymorphism - 4<br>patients with infertility | Male              | Normal                |                   | Wang et al; Clinical<br>Genetics 54: 185-192,<br>1998    |
| 0421        | CAIS      | Substitut 1   | Nterm                | 211  | 995                              | Glu ⇒ Glu<br>GAG ⇒ GAA       | 22            | 24            |               | v low                            |                | Silent mutation<br>-negligible level of<br>mRNA & hAR            | Female            | Normal                |                   | Gottlieb et al; Hum<br>Mutat. 14: 527-539,<br>1999       |
| 0422        | CAIS      | Substitut 1   | Nterm                | 211  | 995                              | Glu ⇒ Glu<br>GAG ⇒ GAA       | 21            | 23            |               | normal normal                    |                | Silent mutation -  | Female            | Normal                | neg               | Gottlieb et al; Hum<br>Mutat. 14: 527-539,<br>1999       |
| 0423        | PAIS      | Substitut 1   | Nterm                | 211  | 995                              | Glu ⇒ Glu<br>GAG ⇒ GAA       | 23            | 24            |               | v low                            |                | Silent mutation -  | Male              | Ambiguous             |                   | Gottlieb et al; Hum<br>Mutat. 14: 527-539,<br>1999       |
| 0424        | PAIS      | Substitut 1   | Nterm                | 211  | 995                              | Glu ⇒ Glu<br>GAG ⇒ GAA       | 19            | 24            |               | normal high                      |                | Silent mutation -  | Male              | Ambiguous             | pos               | Gottlieb et al; Hum<br>Mutat. 14: 527-539,<br>1999       |
| 0425        | MAIS      | Substitut 1   | Nterm                | 211  | 995                              | Glu ⇒ Glu<br>GAG ⇒ GAA       | 20            | 16            |               | normal high                      |                | Silent mutation -  | Male              | Normal                |                   | Gottlieb et al; Hum<br>Mutat. 14: 527-539,<br>1999       |
| 0379        | MAIS      | Substitut 1   | *                    | 214  | 1005                             | Gly ⇒ Arg<br>GGG ⇒ AGG       | 27            | 23            |               | normal normal norm               |                | serve oligospermia-<br>20% lower<br>transactivation              | Male              | Normal                |                   | Wang et al; Clinical<br>Genetics 54: 185-192,<br>1998    |
| 0380        | Normal    | Substitut 1   | Nterm                | 214  | 1005                             | Gly ⇒ Arg<br>GGG ⇒ AGG       |               |               |               |                                  |                |  | Male              | Normal                |                   | Wang et al; Clinical<br>Genetics 54: 185-192,<br>1998    |

| Pathogenicity        |               |                    | Exon 1 tracts |                          |                         | Androgen Binding Thermolabile |            | Comments   | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|----------------------|---------------|--------------------|---------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------|--|----------------|--------------------|----------------|--|
| Accession #          | Mutation type | Proven Exon Domain | QpG spot      | Position Amino acid Base | Change Amino acid Base  | Poly Gln #                    | Poly Gly # |  |                |                    |                |  |
| 0016 CAIS            | Insertion     | 1 Nterm            | 215           |                          | Ala ⇒ Gly<br>GCT ⇒ GGCT |                               |            | 1 nt insertion causing frameshift & stop in Codon 232              | Female         | Normal             | neg            | Hior et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994                      |
| 0548 Prostate cancer | Substituit    | 1 Nterm            | 222<br>1026   |                          | Asn ⇒ Asp<br>AAT ⇒ GAT  |                               |            | Treated with flutamide also Thr87Ala - somatic mutation            | Male           | Normal             |                | Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr. 1738 2001             |
| 0531 MAIS            | Substituit    | 1 * Nterm          | 233<br>1061   |                          | Asn ⇒ Lys<br>AAC ⇒      |                               |            | * Azospermia - transactivation 46% of wt                           | Male           | Normal             |                | Giwercman et al. Clin Endocrinol 54: 827-834, 2001               |
| 0350 CAIS            | Substituit    | 1 * Nterm          | 255<br>1126   |                          | Leu ⇒ Pro<br>CTG ⇒ CCG  |                               |            | * Also Gly820Ala mut. Extra mutation causes greater thermolability | Female         | Normal             |                | Tanaka et al; Gynocol Endocrinol 12: 75-82, 1998                 |
| 0017 Prostate cancer | Substituit    | 1 Nterm            | 266<br>1149   |                          | Met ⇒ Thr<br>ATG ⇒ ACG  |                               |            | Also Leu574Pro (CTG to CCC) mut. Somatic mutation                  | Male           | Normal             |                | Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996              |
| 0018 Prostate cancer | Substituit    | 1 Nterm            | 269<br>1167   |                          | Pro ⇒ Ser<br>CCA ⇒ TCA  |                               |            | Somatic mutation   | Male           | Normal             |                | Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996              |
| 0019 CAIS            | Deletion      | 1 Nterm            | 272<br>1178   |                          | Gly ⇒ Gly<br>GGAA ⇒ GGG |                               | zero       | 1 nt deletion causing frameshift & stop in Codon 301               | Female         | Normal             |                | Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58: 569-575, 1996 |
| 0556 Prostate cancer | Substituit    | 1 Nterm            | 296<br>1250   |                          | Ser ⇒ Arg<br>AGC ⇒ AGA  |                               |            | Poor differentiation of CaP. Germline mutation ?                   | Male           | Normal             |                | Yu et al; Sheng Wu Hua Xue 32: 459-462, 2000                     |
| 0550 Prostate cancer | Substituit    | 1 Nterm            | 334<br>1359   |                          | Ser ⇒ Pro<br>TCC ⇒ CCC  |                               |            | Treated with flutamide somatic mutation                            | Male           | Normal             |                | Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr. 1738 2001             |
| 0398 Prostate cancer | Substituit    | 1 Nterm            | 340<br>1381   |                          | Pro ⇒ Leu<br>CCG ⇒ CTG  |                               |            | Somatic mutation Stage 3 tumor                                     | Male           | Normal             |                | Castagnaro et al; Verh. Dtsch. Ges. Path. 77: 119-123, 1993      |
| 0020 CAIS            | Substituit    | 1 Nterm            | 353<br>1419   |                          | Glu ⇒ Stop<br>GAG ⇒ TAG | 21                            | 23         | low specific binding with MB only-mRNA < 20%                       | Female         | Normal             | neg            | Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999                     |
| 0021 CAIS            | Substituit    | 1 Nterm            | 371<br>1474   |                          | Gly ⇒ Stop<br>GGA ⇒ TGA |                               |            | Somatic instability of polyglycine tract                           | Female         | Normal             | pos            | Davies et al; Clinical Endocrinology 43: 69-77, 1995             |
| 0338 MAIS            | Substituit    | 1 * Nterm          | 390<br>1530   |                          | Pro ⇒ Ser<br>CCG ⇒ TCG  |                               |            | Oligospermia   | Male           | Normal             |                | Hior et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000        |

| Accession # |                 | Pathogenicity            |                          | Exon 1 tracts |            | Androgen Binding            |      | Comments |  | Sex of rearing |        | Family history   |  |
|-------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|---------------|------------|-----------------------------|------|----------|--|----------------|--------|--|--|
| Phenotype   | Mutation        | CpG Position             | Change                   | Poly Gly #    | Poly Gln # | Thermolabile K <sub>d</sub> | Bmax |          |  | Male           | Normal | Family history   | Reference  |
|             |                 | hot Amino acid spot Base | Amino acid Base          |               |            |                             |      |          |  |                |        |  |  |
| 0504        | MAIS            | Substitut 1              | Pro ⇒ Ser<br>CCG ⇒ TCG   |               |            |                             |      |          | Oligospermia   | Male           | Normal | Hiort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000 |  |
| 0547        | Prostate cancer | Substitut 1              | Pro ⇒ Leu<br>CCG ⇒ CTG   |               |            |                             |      |          | Treated with flutamide also Asn756Asp - somatic mutation | Male           | Normal | Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001       |  |
| 0022        | CAIS            | Substitut 1              | Pro ⇒ Arg<br>CCG ⇒ CGG   | 24            | 20         |                             | zero |          | + substs. Glu211Glu GAGtoGAA&Gln443 Arg(CAGtoCCG)        | Female         | Normal | pos  | Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999                     |
| 0426        | CAIS            | Substitut 1              | Gln ⇒ Stop<br>CAG ⇒ TAG  | 23            | 28         |                             | zero |          | mRNA < 20%   | Female         | Normal |  | Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999                     |
| 0438        | CAIS            | Deletion 1               | Gly ⇒ Gly<br>GGAC ⇒ GGG  |               |            |                             | zero |          | 1 nt. deletion causing frameshift                        | Female         | Normal |  | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000         |
| 0410        | CAIS            | Deletion 1               | Glu ⇒ Gly<br>GAAAG ⇒ GGC | 22            | 24         |                             |      |          | 2nt. del causing frameshift & stop in cod 499- mRNA 50%  | Female         | Normal |  | Thiele et al; J Clin Endocrinol & Metab 84: 1751-1753, 1999      |
| 0427        | CAIS            | Deletion 1               | Glu ⇒ Gly<br>GAAAG ⇒ GGC | 26            | 26         |                             | zero |          | 2nt. del causing frameshift & stop in cod 499 -mRNA 50%  | Female         | Normal |  | Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999                     |
| 0024        | CAIS            | Substitut 1              | Tyr ⇒ Stop<br>TAC ⇒ TAA  | 15            | 15         |                             | zero |          | Normal 110KD AR produced at 25% of normal level          | Female         | Normal |  | Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999                     |
| 0546        | CAIS            | Deletion 1               | Gln ⇒ Stop<br>CAG ⇒ TAG  |               |            |                             |      |          |  | Female         | Normal |  | Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001     |
| 0439        | CAIS            | Deletion 1               | Gly ⇒ 0<br>⇒             |               |            |                             | low  |          | 5 nt. deletion causing frameshift                        | Female         | Normal |  | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000         |
| 0440        | CAIS            | Substitut 1              | Gly ⇒ Ser<br>GGC ⇒ AGC   |               |            |                             | low  | low      |  | Female         | Normal |  | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000         |
| 0025        | CAIS            | Substitut 1              | Trp ⇒ Stop<br>TGG ⇒ TAG  |               |            |                             |      |          |  | Female         | Normal | pos  | Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58: 569-575, 1996 |
| 0339        | MAIS            | Substitut 1              | Val ⇒ Val<br>GTG ⇒ GTA   |               |            |                             |      |          | Oligospermia caused by silent mutation                   | Male           | Normal |  | Hiort et al; 80th US Endo Soc Meeting, Abstr P2-38, 1998         |

| Pathogenicity                    |               |                    | Exon 1 tracts |                         |                   | Androgen Binding Thermolabile |            | Comments   | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference   |
|----------------------------------|---------------|--------------------|---------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------|------------|--|----------------|--------------------|----------------|---|
| Accession #                      | Mutation type | Proven Exon Domain | QpG spot      | Position Amino acid     | Change Amino acid | Poly Gln #                    | Poly Gly # |  |                |                    |                |   |
| Phenotype                        |               |                    | Base          |                         |                   | Bmax                          | Kd         |  |                |                    |                |   |
| 0026 Prostate cancer             | Substitut 1   | Nterm              | 528<br>1945   | Asp ⇒ Gly<br>GAT ⇒ GGT  |                   |                               |            | Somatic mutation   | Male           | Normal             |                | Tilley et al; Chemical Cancer Res. 2: 277-285, 1996             |
| 0027 CAIS                        | Substitut 1   | Nterm              | 534<br>1964   | Tyr ⇒ Stop<br>TAC ⇒ TAG |                   | zero                          |            |  | Female         | Normal             | neg            | McPhaul et al; FASEB J 5:2910-15, 1991                          |
| 0028 CAIS and mental retardation | Deletion 1-8  |                    |               | ⇒<br>⇒                  |                   | zero                          |            | Termini not yet defined  | Female         | Normal             | neg            | Trifiro et al; Mol Cell Endocrinol 75:37-47, 1991               |
| 0029 CAIS                        | Deletion 1-8  |                    |               | ⇒<br>⇒                  |                   | zero                          |            |  | Female         | Normal             | pos            | Quigley et al; J Clin Endocrinol Metab 74:927, 1992             |
| 0030 CAIS                        | Deletion 1-8  |                    |               | ⇒<br>⇒                  |                   | zero                          |            |  | Female         | Normal             | pos            | Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-22, 1996                   |
| 0435 CAIS                        | Deletion 1-8  |                    |               | ⇒<br>⇒                  |                   | zero                          |            |  | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000        |
| 0031 CAIS                        | Deletion 2    |                    |               | ⇒<br>⇒                  |                   |                               |            |  | Female         | Normal             |                | Quigley et al; J Cell Biochem Suppl 16C; Abstr L323, 1992       |
| 0441 CAIS                        | Duplicat 2    |                    |               | ⇒<br>⇒                  |                   |                               |            | Duplication of exon 2  | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000        |
| 0032 PAIS                        | Substitut 2   |                    | 547<br>2003   | Leu ⇒ Phe<br>TTG ⇒ TTT  |                   | low                           | high       | Also has Trp741Cys (TGG to TGT) mutation                       | Male           | Ambiguous          | pos            | Karl et al; 76th US Endo Soc Meeting, Abstr 1735, 1994          |
| 0357 Prostate cancer             | Deletion 2    |                    | 547<br>2003   | Leu ⇒ Leu<br>TTAG ⇒ TTC |                   |                               |            | Frameshift - somatic mutation                                  | Male           | Normal             |                | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995            |
| 0033 MAIS                        | Substitut 2   |                    | 548<br>2004   | Pro ⇒ Ser<br>CCC ⇒ TCC  |                   |                               |            | Distal hypospadias, variable penetrance in family members      | Male           | Near-normal male   | pos            | Sutherland et al; J of Urology 156: 828-831, 1996               |
| 0023 CAIS                        | Duplicat 2    |                    | 2011          | ⇒<br>⇒                  |                   |                               |            | Duplication of 8nt. # 2011-2018 frameshift & stop in Codon 563 | Female         | Normal             |                | Lumbroso et al; 10th Int Cong of Endocrinol, Abstr P1-182, 1996 |
| 0358 Prostate cancer             | Deletion 2    |                    | 554<br>2023   | Pro ⇒ Pro<br>CCA ⇒ CCC  |                   |                               |            | Frameshift - somatic mutation                                  | Male           | Normal             |                | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995            |

| Accession # | Phenotype       | Mutation type | Pathogenicity proven |        | CpG spot | Position Amino acid Base | Change Amino acid Base  | Exon 1 tracts |            | Androgen Binding Thermolabile |                | Comments  | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------------|---------------|----------------------|--------|----------|--------------------------|-------------------------|---------------|------------|-------------------------------|----------------|---|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |                 |               | Exon                 | Domain | hot      | Base                     |                         | Gln #         | Poly Gly # | B <sub>max</sub>              | K <sub>d</sub> |   |                |                    |                |  |
| 00359       | Prostate cancer | Deletion      | 2                    |        |          | 554                      | Pro ⇒ Pro<br>CCAA ⇒ CCC |               |            |                               |                | Frameshift - somatic mutation                   | Male           | Normal             |                | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995             |
| 0034        | CAIS            | Substitut     | 2                    | DBD    | *        | 559                      | Cys ⇒ Tyr<br>TGC ⇒ TAC  |               |            | normal normal                 |                |   | Female         | Normal             | neg            | Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992                          |
| 0035        | PAIS            | Substitut     | 2                    | DBD    |          | 568                      | Gly ⇒ Trp<br>GGG ⇒ TGG  |               |            | normal normal                 |                |   | Female         | Normal             |                | Lobaccaro et al; Clin Endocrinol, 40:297, 1994                   |
| 0036        | PAIS            | Substitut     | 2                    | DBD    |          | 568                      | Gly ⇒ Val<br>GGG ⇒ GTG  |               |            | normal                        |                | Severe hypospadia                               | Male           | Ambiguous          |                | Allera et al; J Clin Endocrinol & Metab 80: 2697-2699, 1995      |
| 0037        | PAIS            | Substitut     | 2                    | DBD    |          | 568                      | Gly ⇒ Val<br>GGG ⇒ GTT  |               |            | normal normal                 |                |   |                |                    |                | Chang et al; 73rd US Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991            |
| 0545        | PAIS            | Substitut     | 2                    | DBD    |          | 571                      | Tyr ⇒ His<br>TAT ⇒ CAT  | 21            |            |                               |                |   | Male           | Ambiguous          |                | Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001     |
| 0558        | PAIS            | Substitut     | 2                    | DBD    |          | 571                      | Tyr ⇒ His<br>TAT ⇒ CAT  |               |            |                               |                | DHT therapy effective                           | Male           | Ambiguous          |                | Foresta et al; Am J Med Genet 107: 259-260, 2002                 |
| 0332        | CAIS            | Substitut     | 2                    | DBD    | *        | 571                      | Tyr ⇒ Cys<br>TAT ⇒ TGT  |               |            |                               |                |   | Female         | Normal             |                | Komori et al; Arch Gynecol & Obstetrics 261: 95-100, 1998        |
| 0038        | CAIS            | Substitut     | 2                    | DBD    |          | 573                      | Ala ⇒ Asp<br>GCT ⇒ GAT  |               |            | normal                        |                | Defective DNA binding & transactivation         | Female         | Normal             | neg            | Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58: 569-575, 1996 |
| 0489        | Prostate Cancer | Substitut     | 2                    | DBD    |          | 575                      | Thr ⇒ Ala<br>ACA ⇒ GCA  |               |            |                               |                | Somatic Mutation                                | Male           | Normal             |                | Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000                |
| 0039        | CAIS            | Substitut     | 2                    | DBD    | *        | 576                      | Cys ⇒ Arg<br>TGT ⇒ CGT  |               |            | normal normal                 |                |   | Female         | Normal             | pos            | Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992                          |
| 0040        | CAIS            | Substitut     | 2                    | DBD    |          | 576                      | Cys ⇒ Phe<br>TGT ⇒ TTT  |               |            | normal normal                 |                |   | Female         | Normal             |                | Chang et al; 73rd US Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991            |
| 0407        | CAIS            | Substitut     | 2                    | DBD    |          | 576                      | Cys ⇒ Phe<br>TGT ⇒ TTT  |               |            |                               |                | Lack of DNA binding - 17 members of same family | Female         | Normal             |                | Hooper et al; 81st US Endo Soc Meeting, Abstr P2-145, 1999       |

| Pathogenicity        |               |  | Exon 1 tracts                |               |               | Androgen Binding Thermolabile |                |                    | Comments   | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|----------------------|---------------|--|------------------------------|---------------|---------------|-------------------------------|----------------|--------------------|--|----------------|--------------------|----------------|--|
| Accession #          | Mutation type | CpG Position<br>Exon Domain<br>spot Base | Change<br>Amino acid<br>Base | Poly<br>Gln # | Poly<br>Gly # | B <sub>max</sub>              | K <sub>d</sub> | normal high        |  |                |                    |                |  |
| 0554 PAIS            | Substitut 2   | *<br>DBD                                 | Gly ⇒ Arg<br>GGA ⇒ AGA       |               |               |                               |                | normal normal high | Alters affinity & selectivity of AR-ARE interactions           |                |                    |                | Nguyen et al; Mol Endocrinol 15:1790-1802, 2001          |
| 0509 PAIS            | Substitut 2   | *<br>DBD                                 | Ser ⇒ Thr<br>AGC ⇒ ACC       |               |               |                               |                | normal             | partial transactivation in COS cells                           | Male           | Ambiguous          |                | Giwerzman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000        |
| 0041 CAIS            | Substitut 2   | DBD                                      | Cys ⇒ Tyr<br>TGC ⇒ TAC       |               |               |                               |                |                    |  | Female         | Normal             |                | Sultan et al, J Steroid Biochem & Mol Biol:46 519, 1993  |
| 0042 CAIS            | Substitut 2   | *<br>DBD                                 | Cys ⇒ Phe<br>TGC ⇒ TTC       |               |               |                               |                | normal normal      | Reduced transcription & DNA binding                            | Female         | Normal             | pos            | Imasaki et al; Mol & Cell Endocrinol 120: 15-24, 1996    |
| 0043 CAIS            | Deletion 2    | DBD                                      | Cys ⇒ Cys<br>TGAC ⇒ TGA      |               |               |                               |                | zero               | Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 619     | Female         | Normal             |                | Imai et al. Annals of Clin Biochem, 32: 482-486, 1995    |
| 0487 Prostate Cancer | Substitut 2   | DBD                                      | Lys ⇒ Arg<br>AAG ⇒ AGG       |               |               |                               |                |                    | Somatic mutation   | Male           | Normal             |                | Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000        |
| 0044 CAIS            | Substitut 2   | *<br>DBD                                 | Val ⇒ Phe<br>GTC ⇒ TTC       |               |               |                               |                | normal normal      |  | Female         | Normal             |                | Lumbroso et al; Fertil Steril, 60:814, 1993              |
| 0045 CAIS            | Deletion 2    | DBD                                      | Phe ⇒ 0<br>GATCTT ⇒ GTC      | 22            | 23            |                               |                | low normal         | 3 nt. del - Phe 582 del 2nt. from 581, 1nt. 582. 581 still Val | Female         | Normal             | neg            | Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994                  |
| 0442 CAIS            | Deletion 2    | DBD                                      | Phe ⇒ 0<br>TTC ⇒             |               |               |                               |                | normal normal      | 3 nt. del - of Phe   | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000 |
| 0047 PAIS            | Substitut 2   | DBD                                      | Phe ⇒ Ser<br>TTC ⇒ TCC       |               |               |                               |                | zero               |  | Female         | Ambiguous          |                | Hior et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994              |
| 0046 PAIS            | Substitut 2   | *<br>DBD                                 | Phe ⇒ Tyr<br>TTC ⇒ TAC       |               |               |                               |                | normal normal      | Reduced transcription & DNA binding                            | Female         | Ambiguous          | pos            | Imasaki et al; Mol & Cell Endocrinol 120: 15-24, 1996    |
| 0048 CAIS            | Substitut 2   | DBD                                      | Arg ⇒ Lys<br>AGA ⇒ AAA       |               |               |                               |                |                    |  | Female         | Normal             |                | Sultan et al; J Steroid Biochem & Mol Biol:46 519, 1993  |
| 0049 CAIS            | Deletion 2-8  |  | ⇒<br>⇒                       |               |               |                               |                | zero               | Similar 2-8 deletion in 2 different families                   | Female         | Normal             |                | Jakubiczka et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997          |

| Accession # |                 | Phenotype |   | Mutation |     | Pathogenicity proven |           | CpG Position |  | Change |  | Exon 1 tracts |        |            | Androgen Binding |  | Sex of rearing |           | External Genitalia |  | Family history |  | Reference |  |
|-------------|-----------------|-----------|---|----------|-----|----------------------|-----------|--------------|--|--------|--|---------------|--------|------------|------------------|--|----------------|-----------|--------------------|--|----------------|--|-----------|--|
|             |                 |           |   |          |     |                      |           |              |  |        |  | hot spot      | Base   | Amino acid | Base             | Poly Gln #   |                |           |                    |  |                |  |           |  |
| 0050        | CAIS            | Deletion  | 3 | *        |     |                      |           |              |  | ⇒      |  |               |        | high       | normal           | Produces internally deleted protein                    | Female         | Normal    | pos                | Quigley et al; Mol Endocrinol 6:1103, 1992               |                |  |           |  |
| 0051        | CAIS            | Deletion  | 3 |          |     |                      |           |              |  | ⇒      |  |               |        |            |                  |  | Female         | Normal    | pos                | Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-22, 1996            |                |  |           |  |
| 0443        | CAIS            | Deletion  | 3 |          |     |                      |           |              |  | ⇒      |  |               | zero   |            |                  |  | Female         | Normal    |                    | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000 |                |  |           |  |
| 0444        | CAIS            | Deletion  | 3 |          |     |                      |           |              |  | ⇒      |  |               |        |            |                  |  | Female         | Normal    |                    | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000 |                |  |           |  |
| 0488        | Prostate Cancer | Substitut | 3 |          | 586 | Ala ⇒ Val            | GCC ⇒ GTC |              |  |        |  |               |        |            |                  | Somatic mutation                                       | Male           | Normal    |                    | Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000        |                |  |           |  |
| 0490        | Prostate Cancer | Substitut | 3 |          | 587 | Ala ⇒ Ser            | GCT ⇒ TCT |              |  |        |  |               |        |            |                  | Somatic mutation                                       | Male           | Normal    |                    | Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000        |                |  |           |  |
| 0052        | CAIS            | Substitut | 3 | *        | 590 | Lys ⇒ Stop           | AAA ⇒ TAA |              |  |        |  | zero          |        |            |                  |  | Female         | Normal    |                    | Marcelli et al; Mol Endocrinol 4: 1105, 1990             |                |  |           |  |
| 0053        | PAIS            | Substitut | 3 | *        | 596 | Ala ⇒ Thr            | GCC ⇒ ACC |              |  |        |  | normal        | normal |            |                  | Found in 2 unrelated fam. Abolishes dimerization       | Male           | Ambiguous | pos                | Gast et al; Mol & Cell Endocrinol 111: 93-98, 1995       |                |  |           |  |
| 0434        | PAIS            | Substitut | 3 | *        | 596 | Ala ⇒ Thr            | GCC ⇒ ACC |              |  |        |  | normal        | normal |            |                  | Somatic mosaicism                                      | Male           | Ambiguous |                    | Holterhus et al; Pediatric Res 46: 684-690, 1999         |                |  |           |  |
| 0510        | PAIS            | Substitut | 3 | *        | 596 | Ala ⇒ Thr            | GCC ⇒ ACC |              |  |        |  | normal        |        |            |                  | partial transactivation in COS cells                   | Male           | Ambiguous |                    | Giwerman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000         |                |  |           |  |
| 0054        | PAIS            | Substitut | 3 | *        | 597 | Ser ⇒ Gly            | AGC ⇒ GGC |              |  |        |  | normal        | normal |            |                  | High dissoc. rate. Also has Arg617Pro (CGG toCCG) mut. | Female         | Ambiguous |                    | Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992                  |                |  |           |  |
| 0390        | PAIS            | Substitut | 3 |          | 597 | Ser ⇒ Thr            | AGC ⇒ ACC |              |  |        |  |               |        |            |                  | Severe hypospadias and cryptorchidism                  | Male           | Ambiguous |                    | Nordenskjold et al Urological Res. 27: 49-55, 1999       |                |  |           |  |
| 0055        | CAIS            | Substitut | 3 |          | 601 | Cys ⇒ Phe            | TGC ⇒ TTC |              |  |        |  |               |        |            |                  |  | Female         | Normal    | pos                | Baldazzi et al; Hum Mol Genet 3:1169-70 1994             |                |  |           |  |

| Accession # |                        | Pathogenicity |          | CpG Position    |                 | Change                  |            | Exon 1 tracts |    | Androgen Binding |  | Comments |      | Sex of rearing |                    | Family history |  | Reference   |  |
|-------------|------------------------|---------------|----------|-----------------|-----------------|-------------------------|------------|---------------|----|------------------|--|----------|------|----------------|--------------------|----------------|--|---|--|
| Phenotype   | Mutation               | proven Exon   | hot spot | Amino acid Base | Amino acid Base | Poly Gln #              | Poly Gly # | Bmax          | Kd | Thermolabile     |  |          | Male | Female         | External Genitalia | Family history |  |   |  |
| 00056       | PAIS                   | Substitut 3   |          |                 | 604             | Asp ⇒ Tyr<br>GAT ⇒ TAT  |            |               |    |                  |  |          |      |                | Male               | Ambiguous      | Hiort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994 |   |  |
| 00057       | CAIS                   | Substitut 3   |          |                 | 2172            |                         |            |               |    |                  |  |          |      |                | Female             | Normal         |  | Brown et al; Eur J Pediatr (Suppl 2) 152: S62, 1993           |  |
| 0511        | CAIS                   | Substitut 3   |          |                 | 607             | Arg ⇒ Stop<br>CGA ⇒ TGA |            | zero          |    |                  |  |          |      |                | Female             | Normal         |  | Giwerzman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000             |  |
| 0058        | PAIS and breast cancer | Substitut 3   |          |                 | 2181            |                         |            | zero          |    |                  |  |          |      |                | Female             | Normal         |  |   |  |
| 0059        | PAIS                   | Substitut 3   |          |                 | 607             | Arg ⇒ Stop<br>CGA ⇒ TGA |            |               |    |                  |  |          |      |                | Male               | Ambiguous      | pos  | Wooster et al; Nat Genet 2:132, 1992                          |  |
| 0060        | PAIS                   | Substitut 3   |          |                 | 2182            |                         |            |               |    |                  |  |          |      |                | Male               | Ambiguous      | pos  | Weidmann et al; Clin Endocrinology 45: 733 -739, 1996         |  |
| 0347        | PAIS                   | Substitut 3   |          |                 | 607             | Arg ⇒ Gln<br>CGA ⇒ CAA  |            | normal normal |    |                  |  |          |      |                | Female             | Ambiguous      |  | Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996                |  |
| 0393        | PAIS                   | Substitut 3   |          |                 | 2182            |                         |            |               |    |                  |  |          |      |                | Male               | Ambiguous      |  | Weidmann et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 1173-1176, 1998 |  |
| 0412        | CAIS                   | Deletion      |          |                 | 607             | Arg ⇒ Gln<br>CGA ⇒ CAA  |            |               |    |                  |  |          |      |                | Female             | Normal         |  | Chen et al; Human Reproduction 14: 664-670, 1999              |  |
| 0061        | PAIS                   | Substitut 3   |          |                 | 2182            |                         |            |               |    |                  |  |          |      |                | Female             | Normal         |  | Chen et al; Fertility & Sterility 72: 170-173, 1999           |  |
| 0062        | PAIS and breast cancer | Substitut 3   |          |                 | 608             | ⇒<br>⇒                  |            |               |    |                  |  |          |      |                | Male               | Ambiguous      |  | Saunders et al; Clin Endocrinol 37:214, 1992                  |  |
| 0322        | PAIS                   | Substitut 3   |          |                 | 2185            |                         |            | normal normal |    |                  |  |          |      |                | Male               | Ambiguous      |  | Lobaccaro et al; Hum Mol Genet, 2:1799, 1993                  |  |
| 0352        | PAIS                   | Substitut 3   |          |                 | 608             | Arg ⇒ Lys<br>AGG ⇒ AAG  |            |               |    |                  |  |          |      |                | Male               | Ambiguous      |  | Tinello et al; Clinical Endocrinology 46: 497-506, 1997       |  |
|             |                        |               |          |                 | 2185            |                         |            | normal normal |    |                  |  |          |      |                | Male               | Ambiguous      | pos  | Hiort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998                 |  |



| Accession # | Phenotype | Mutation type | Pathogenicity |                  | Exon 1 tracts            | Androgen Binding Thermolabile |      | Comments | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference   |
|-------------|-----------|---------------|---------------|------------------|--------------------------|-------------------------------|------|----------|----------------|--------------------|----------------|---|
|             |           |               | proven Exon   | QpG Position     | Change Amino acid        | Base                          | spot | Base     | poly Gly #     | Bmax               | Kd             | k   |
| 0481 PAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | 608              | Arg ⇒ Lys<br>AGG ⇒ AAG   |                               |      |          |                | normal high        |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000    |
| 0063 PAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | *<br>610<br>2190 | Asn ⇒ Thr<br>AAT ⇒ ACT   |                               |      |          |                | normal low         |                | Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996       |
| 0496 CAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | 611<br>2193      | Cys ⇒ Tyr<br>TGT ⇒ TAT   |                               |      |          |                |                    |                | Mockel et al; Geburtsh. und Frauen. 60: 232-234, 2000       |
| 0064 CAIS   |           | Deletion 3    | DBD           | 615<br>2204-6    | Arg ⇒ 0<br>TCA TCG ⇒ TGT |                               |      | 27       | 23             | normal normal      | pos            | Beitel et al; Hum Mol Genet. 3:21, 1994                     |
| 0512 CAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | *<br>615<br>2205 | Arg ⇒ Gly<br>CGT ⇒ GGT   |                               |      |          |                |                    |                | Giwerzman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000           |
| 0065 CAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | *<br>615<br>2206 | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT   |                               |      | 25       | 23             | low high           | pos            | Beitel et al; Hum Mol Genet. 3:21, 1994                     |
| 0066 CAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | *<br>615<br>2206 | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT   |                               |      |          |                | normal normal      | pos            | Mowszowicz et al; Mol Endocrinol 7:861-869, 1993            |
| 0067 CAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | *<br>615<br>2206 | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT   |                               |      |          |                |                    |                | Brown et al; Eur J Pediatr 152 (Suppl 2): S62, 1993         |
| 0068 CAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | *<br>615<br>2206 | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT   |                               |      |          |                |                    |                | Ris-Stalpers et al; Pediatr Res 36: 227, 1994               |
| 0348 CAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | *<br>615<br>2206 | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT   |                               |      |          |                |                    |                | Cabral et al; Brazilian J Mol & Biol Res. 31: 775-778, 1998 |
| 0353 CAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | *<br>615<br>2206 | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT   |                               |      |          |                |                    |                | Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998                |
| 0354 CAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | *<br>615<br>2206 | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT   |                               |      |          |                |                    |                | Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998                |
| 0069 PAIS   |           | Substitut 3   | DBD           | *<br>615<br>2206 | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT   |                               |      |          |                |                    |                | Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996              |

| Accession # | Phenotype          | Mutation type | Pathogenicity proven |        | CpG Position<br>Exon<br>hot spot | Change<br>Amino acid<br>Base | Exon 1 tracts |               | Androgen Binding<br>Thermolabile |                    | Comments | Sex of<br>rearing | External<br>Genitalia | Family<br>history | Reference   |
|-------------|--------------------|---------------|----------------------|--------|----------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|----------------------------------|--------------------|----------|-------------------|-----------------------|-------------------|---|
|             |                    |               | Substituit           | Domain | Base                             |                              | Gln #         | Poly<br>Gly # | Bmax                             | Kd                 |          |                   |                       |                   |   |
| 0070        | PAIS               | Substituit 3  | DBD                  |        | 615                              | Arg ⇒ Pro<br>CGT ⇒ CCT       |               |               |                                  |                    |          | Male              | Ambiguous             |                   | Hjort et al; Am J Med<br>Genet. 63: 218-222,<br>1996                |
| 0445        | CAIS               | Substituit 3  | DBD                  |        | 2206                             | Arg ⇒ Pro<br>CGT ⇒ CCT       |               |               |                                  | normal high        |          | Female            | Normal                |                   | Ahmed et al; J Clin<br>Endocrinol & Metab 85:<br>658-665, 2000      |
| 0071        | PAIS               | Substituit 3  | DBD                  | *      | 616<br>2209                      | Leu ⇒ Arg<br>CTT ⇒ CGT       |               |               |                                  | normal normal      |          | Female            | Ambiguous             | pos               | De Bellis et al; J Clin<br>Endocrinol Metab,<br>78:513, 1994        |
| 0072        | CAIS               | Substituit 3  | DBD                  |        | 616<br>2209                      | Leu ⇒ Pro<br>CTT ⇒ CCT       |               |               |                                  |                    |          | Female            | Normal                |                   | Mebaraki et al; 75th US<br>Endo Soc Meeting,<br>Abstr 602, 1993     |
| 0073        | CAIS               | Substituit 3  | DBD                  | *      | 616<br>2209                      | Leu ⇒ Pro<br>CTT ⇒ CCT       |               |               |                                  | normal normal      |          | Female            | Normal                |                   | Lobaccaro et al; Mol<br>Cell Endocrinol, 5:<br>137-147, 1996        |
| 0074        | PAIS               | Substituit 3  | DBD                  | *      | 617<br>2212                      | Arg ⇒ Pro<br>CGG ⇒ CCG       |               |               |                                  | normal normal      |          | Female            | Ambiguous             | pos               | Marcelli et al; J Clin<br>Invest. 87: 1123, 1991                    |
| 0075        | PAIS               | Substituit 3  | DBD                  | *      | 617<br>2212                      | Arg ⇒ Pro<br>CGG ⇒ CCG       |               |               |                                  | normal normal high |          | Female            | Normal                |                   | Zoppi et al; Mol<br>Endocrinol 6:409, 1992                          |
| 0431        | Prostate<br>cancer | Substituit 3  | DBD                  | *      | 619<br>2218                      | Cys ⇒ Tyr<br>TGT ⇒ TAT       |               |               |                                  | low high           |          | Male              | Normal                |                   | Nazereth et al; Mol<br>Endocrinol 13:<br>2065-2075, 1999            |
| 0491        | Prostate<br>cancer | Substituit 3  | DBD                  |        | 619<br>2218                      | Cys ⇒ Tyr<br>TGT ⇒ TAT       |               |               |                                  |                    |          | Male              | Normal                |                   | Marcelli et al; Cancer<br>Research 60: 944-949,<br>2000             |
| 0076        | CAIS               | Deletion      | 3-8                  |        |                                  | ⇒<br>⇒                       |               |               |                                  |                    |          | Female            | Normal                |                   | Brown et al, Eur J<br>Pediatr (Suppl 2) 152:<br>S62, 1993           |
| 0077        | MAIS               | Deletion      | 4                    | LBD    |                                  | ⇒<br>⇒                       |               |               |                                  |                    |          | Male              | Normal                | neg               | Aiken et al; Am J Obs<br>& Gyn.<br>165:1891-1894, 1991              |
| 0078        | CAIS               | Deletion      | 4                    | LBD    | *                                | ⇒<br>⇒                       |               |               |                                  |                    |          | Female            | Normal                | pos               | Lobaccaro et al; Mol &<br>Cellular Endocrinology<br>111: 21-8, 1995 |
| 0306        | Prostate<br>cancer | Substituit 4  |                      |        | 629<br>2248                      | Arg ⇒ Gln<br>CGG ⇒ CAG       |               |               |                                  |                    |          | Male              | Normal                |                   | Wang et al; Japanese J<br>of Urology 88: 550-556<br>1997            |

| Accession # | Phenotype       | Mutation    | Pathogenicity |      | CpG Position | Change                  | Exon 1 tracts |       |            | Androgen Binding |    |              | Comments  | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference   |
|-------------|-----------------|-------------|---------------|------|--------------|-------------------------|---------------|-------|------------|------------------|----|--------------|---|----------------|--------------------|----------------|---|
|             |                 |             | proven        | Exon | hot spot     | Amino acid              | Base          | Gln # | Poly Gly # | Bmax             | Kd | Thermolabile |   |                |                    |                |   |
| 0079        | Prostate cancer | Substitut 4 |               | 4    | 630          | Lys ⇒ Thr<br>AAG ⇒ ACG  |               |       |            |                  |    |              | Also Lys717Glu mut, (AAGtoGAG)+silent mut in 701. Som mut | Male           | Normal             |                | Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2:277-285, 1996            |
| 0400        | CAIS            | Substitut 4 |               | LBD  | 640          | Gln ⇒ Stop<br>CAG ⇒ TAG |               |       |            | zero             |    |              |   | Female         | Normal             |                | Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999        |
| 0429        | CAIS            | Substitut 4 |               | LBD  | 640          | Gln ⇒ Stop<br>CAG ⇒ TAG |               |       |            | zero             |    |              | also Trp751Stop mut, (TGGtoTGA) 47XXY Muts on both X's    | Female         | Normal             |                | Uehara et al; Am J Med Genet. 86: 107-111, 1999               |
| 0080        | PAIS            | Substitut 4 |               | LBD  | 645          | Ala ⇒ Asp<br>GCT ⇒ GAT  |               |       |            |                  |    |              |   | Male           | Ambiguous          |                | Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996                |
| 0334        | Normal          | Substitut 4 |               | LBD  | 645          | Ala ⇒ Asp<br>GCT ⇒ GAT  |               |       |            |                  |    |              |   | Male           | Normal             |                | Nordenskjold et al; Human Mutation. 11: 339, 1998             |
| 0081        | Prostate cancer | Substitut 4 |               | LBD  | 647          | Ser ⇒ Asn<br>AGC ⇒ AAC  |               |       |            |                  |    |              | + Gly724Asp, Leu880Gln & Ala896Thr.mut Somatic mutations  | Male           | Normal             |                | Taplin et al; New England J Med 332:1393-1398, 1995           |
| 0555        | PAIS            | Substitut 4 |               | LBD  | 653          | Glu ⇒ Lys<br>GAG ⇒ AAG  |               | 20    |            |                  |    |              | Also in family with CAH with no androgen insensitivity    | Male           | Ambiguous          |                | Lundberg et al; J Clin Endocrinol & Metab 87: 2023-2028, 2002 |
| 0517        | CAIS            | Substitut 4 |               | LBD  | 657          | Gln ⇒ Stop<br>CAG ⇒ TAG |               |       |            |                  |    |              |   | Female         | Normal             |                | Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001                    |
| 0082        | PAIS            | Substitut 4 |               | LBD  | 664          | Ile ⇒ Asn<br>ATT ⇒ AAT  |               | 22    |            | low              |    | norm         |   |                |                    |                | Pinsky et al; Clin Inv Med 15: 456, 1992                      |
| 0083        | Prostate cancer | Substitut 4 |               | LBD  | 670          | Gln ⇒ Arg<br>CAG ⇒ CGG  |               |       |            |                  |    |              | Also Ser791Pro (TCT to CCT) mut. Somatic mutation         | Male           | Normal             |                | Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996           |
| 0084        | PAIS            | Substitut 4 |               | LBD  | 671          | Pro ⇒ His<br>CCC ⇒ CAC  |               |       |            |                  |    |              |   | Male           | Ambiguous          |                | Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996                |
| 0085        | Prostate cancer | Substitut 4 |               | LBD  | 672          | Ile ⇒ Thr<br>ATC ⇒ ACC  |               |       |            |                  |    |              | Somatic mutation  | Male           | Normal             |                | Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996           |
| 0086        | CAIS            | Substitut 4 |               | LBD  | 677          | Leu ⇒ Pro<br>CTG ⇒ CCG  |               |       |            | zero             |    |              |   | Female         | Normal             | pos            | Belsham et al; Human Mutation 5: 28-33, 1995                  |

| Pathogenicity        |               |  | Exon 1 tracts                  |                              |       | Androgen Binding Thermolabile |                    |                | Comments                                  | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference   |
|----------------------|---------------|--|--------------------------------|------------------------------|-------|-------------------------------|--------------------|----------------|---|----------------|--------------------|----------------|---|
| Accession #          | Mutation type | CpG position<br>Exon<br>hot spot<br>Domain | Position<br>Amino acid<br>Base | Change<br>Amino acid<br>Base | Gln # | Poly<br>Gly #                 | B <sub>max</sub>   | K <sub>d</sub> |   |                |                    |                |   |
| 0087 CAIS            | Substitut 4   | LBD  | 681                            | Glu ⇒ Lys<br>GAG ⇒ AAG       |       |                               |                    |                |   | Female         | Normal             |                | Hior et al; J Clin Endocrinol Metab 77: 262-266, 1993     |
| 0394 CAIS            | Substitut 4   | LBD  | 681                            | Glu ⇒ Lys<br>GAG ⇒ AAG       |       |                               |                    |                | Germ cell tumour in undescended testis    | Female         | Normal             |                | Chen et al; Human Reproduction 14: 664-670, 1999          |
| 0534 PAIS            | Substitut 4   | LBD  | 682                            | Pro ⇒ Thr<br>CCA ⇒ ACA       |       |                               | low                |                |   | Female         | Ambiguous          |                | Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001              |
| 0089 Prostate cancer | Substitut 4   | LBD  | 683                            | Gly ⇒ Ala<br>GGT ⇒ GCT       |       |                               |                    |                | Somatic mutation - transactivation normal | Male           | Normal             |                | Koivisto et al; Cancer Research 57: 314-319, 1997         |
| 0090 CAIS            | Substitut 4   | LBD  | 684                            | Val ⇒ Ile<br>GTA ⇒ ATA       |       |                               | zero               |                |   | Female         | Normal             |                | Mebaraki et al; 75th US Endo Soc Meeting, Abstr 602, 1993 |
| 0091 PAIS            | Substitut 4   | LBD  | 686                            | Cys ⇒ Arg<br>TGT ⇒ CGT       |       |                               |                    |                |   | Male           | Ambiguous          |                | Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996             |
| 0092 PAIS            | Substitut 4   | LBD  | 687                            | Ala ⇒ Val<br>GCT ⇒ GTT       |       |                               |                    |                |   | Male           | Ambiguous          |                | Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996             |
| 0093 CAIS            | Substitut 4   | LBD  | 688                            | Gly ⇒ Glu<br>GGA ⇒           |       |                               |                    |                | de novo mutation                          | Female         | Normal             | neg            | Hior et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998              |
| 0446 CAIS            | Substitut 4   | LBD  | 688                            | Gly ⇒ Stop<br>GGA ⇒ TGA      |       |                               | zero               |                |   | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000  |
| 0094 PAIS            | Deletion 4    | LBD  | 690                            | Asp ⇒ 0<br>ACG ⇒ 0           |       |                               |                    |                |   |                |                    |                | Schwartz et al; Horm Res 41:117 Abstr 244, 1994           |
| 0095 CAIS            | Deletion 4    | LBD  | 692                            | Asn ⇒ 0<br>AAC ⇒ 0           |       |                               | normal high        |                | * Three nucleotide deletion               | Female         | Normal             |                | Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992                    |
| 0096 CAIS            | Substitut 4   | LBD  | 695                            | Asp ⇒ His<br>GAC ⇒ CAC       |       |                               | low                |                |   | Female         | Normal             | neg            | Ris-Stalpers et al; Mol Endocrinol 5:1562, 1991           |
| 0097 CAIS            | Substitut 4   | LBD  | 695                            | Asp ⇒ Asn<br>GAC ⇒ AAC       |       |                               | normal normal high |                | mutation found in two unrelated families  | Female         | Normal             | pos            | Ris-Stalpers et al; Mol Endocrinol 5:1562, 1991           |

| Accession # | Phenotype          | Mutation type | Pathogenicity |        | CpG Position<br>Exon | Change<br>Amino acid   | Exon 1 tracts |               |            | Androgen Binding<br>Thermolabile |   | Comments  | Sex of<br>rearing | External<br>Genitalia | Family<br>history | Reference  |
|-------------|--------------------|---------------|---------------|--------|----------------------|------------------------|---------------|---------------|------------|----------------------------------|---|---|-------------------|-----------------------|-------------------|--|
|             |                    |               | proven        | Domain | spot                 | Base                   | Gln #         | Poly<br>Gly # | Bmax       | Kd                               | k |   |                   |                       |                   |  |
| 0098        | PAIS               | Substitut 4   | LBD           | *      | 695                  | Asp ⇒ Asn<br>GAC ⇒ AAC |               |               |            |                                  |   | de novo mutation  | Female            | Ambiguous             |                   | Hiot et al; J Pediatrics<br>132: 939- 943, 1998                |
| 0335        | CAIS               | Substitut 4   | LBD           |        | 695<br>2446          | Asp ⇒ Val<br>GAC ⇒ GTC | 21            |               |            |                                  |   | mutation found in two<br>siblings                             | Female            | Normal                | pos               | Dork et al; Human<br>Mutation 11: 337-339,<br>1998             |
| 0447        | CAIS               | Substitut 4   | LBD           |        | 700<br>2460          | Leu ⇒ Met<br>TTG ⇒ ATG |               |               |            |                                  |   |   | Female            | Normal                |                   | Ahmed et al; J Clin<br>Endocrinol & Metab 85:<br>658-665, 2000 |
| 0448        | CAIS               | Substitut 4   | LBD           |        | 701<br>2463          | Leu ⇒ Phe<br>CTC ⇒ TTC |               |               |            |                                  |   |   | Female            | Normal                |                   | Ahmed et al; J Clin<br>Endocrinol & Metab 85:<br>658-665, 2000 |
| 0518        | PAIS               | Substitut 4   | LBD           |        | 701<br>2463          | Leu ⇒ Ile<br>CTC ⇒ ATC |               |               |            |                                  |   |   |                   |                       |                   | Chavez et al; Clin Genet<br>59:: 185-188, 2001                 |
| 0099        | Prostate<br>cancer | Substitut 4   | LBD           |        | 701<br>2464          | Leu ⇒ His<br>CTC ⇒ CAC |               |               |            |                                  |   | Somatic mutation  | Male              | Normal                |                   | Suzuki et al; J Steroid<br>Biochem Molec Biol<br>46:759, 1993  |
| 0326        | Prostate<br>cancer | Substitut 4   | LBD           |        | 701<br>2464          | Leu ⇒ His<br>CTC ⇒ CAC |               |               |            |                                  |   | Somatic mutation  | Male              | Normal                |                   | Watanabe et al; Jpn J<br>Clin Oncol 27: 389-393,<br>1997       |
| 0408        | MDA<br>PCa-Za      | Substitut 4   | LBD           |        | 701<br>2464          | Leu ⇒ His<br>CTC ⇒ CAC |               |               | normal low |                                  |   | Som. mut. Prostate<br>cancer cell line. Also<br>has Thr877Ala | Male              | Normal                |                   | Zao et al; J of Urology<br>162: 2192-2199, 1999                |
| 0100        | CAIS               | Substitut 4   | LBD           |        | 702<br>2466          | Ser ⇒ Ala<br>TCT ⇒ GCT |               |               | zero       |                                  |   |   | Female            | Normal                |                   | Pinsky et al; Clin Inv<br>Med 15:456, 1992                     |
| 0101        | PAIS               | Substitut 4   | LBD           | *      | 703<br>2469          | Ser ⇒ Gly<br>AGC ⇒ GGC |               |               | low        | high                             |   |   | Male              | Ambiguous             |                   | Radnayr et al; J of<br>Urology 158:<br>1553-1556, 1997         |
| 0449        | CAIS               | Substitut 4   | LBD           | *      | 703<br>2469          | Ser ⇒ Gly<br>AGC ⇒ GGC |               |               |            |                                  |   |   | Female            | Normal                |                   | Ahmed et al; J Clin<br>Endocrinol & Metab 85:<br>658-665, 2000 |
| 0559        | CAIS               | Substitut 4   | LBD           |        | 705<br>2475          | Asn ⇒ Tyr<br>AAT ⇒ TAT |               |               |            |                                  |   | Sister a carrier  | Female            | Normal                |                   | Sills et al; Int J Mol<br>Med 9: 45-48, 2002                   |
| 0102        | CAIS               | Substitut 4   | LBD           |        | 705<br>2476          | Asn ⇒ Ser<br>AAT ⇒ AGT |               |               | zero       |                                  |   |   | Female            | Normal                |                   | Pinsky et al; Clin Inv<br>Med 15:456, 1992                     |

| Pathogenicity |               |                    | Exon 1 tracts |                        |      | Androgen Binding Thermolabile |            | Comments    | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference   |
|---------------|---------------|--------------------|---------------|------------------------|------|-------------------------------|------------|-------------|----------------|--------------------|----------------|---|
| Accession #   | Mutation type | Proven Exon Domain | CpG Position  | Change Amino acid      | Base | Poly Gln #                    | Poly Gly # |             |                |                    |                |   |
| 0103 CAIS     | Substituit 4  | LBD                | 705           | Asn ⇒ Ser<br>AAT ⇒ AGT |      |                               |            | zero        | Female         | Normal             |                | DeBellis et al; Mol Endocrinol 6:1909-20, 1992              |
| 0104 CAIS     | Substituit 4  | LBD                | 705           | Asn ⇒ Ser<br>AAT ⇒ AGT |      |                               |            |             | Female         | Normal             |                | Quigley et al; Endocrine Reviews 16: 271, 1995              |
| 0482 PAIS     | Substituit 4  | LBD                | 705           | Asn ⇒ Ser<br>AAT ⇒ AGT |      |                               |            | normal high |                |                    |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000    |
| 0105 CAIS     | Substituit 4  | LBD                | 707           | Leu ⇒ Arg<br>CTG ⇒ CCG |      |                               |            |             | Female         | Normal             |                | Lumbroso et al; J Clin Endo & Metab 81: 1984-1988, 1996     |
| 0106 PAIS     | Substituit 4  | LBD                | 708           | Gly ⇒ Ala<br>GGA ⇒ GCA |      |                               |            |             | Male           | Ambiguous          |                | Hiort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994                |
| 0314 PAIS     | Substituit 4  | LBD                | 708           | Gly ⇒ Ala<br>GGA ⇒ GCA |      |                               |            |             | Male           | Ambiguous          |                | Albers et al; J of Pediatrics 131: 388-392, 1997            |
| 0107 CAIS     | Substituit 4  | LBD                | 708           | Gly ⇒ Val<br>GGA ⇒ GTA |      |                               |            | zero        | Male           | Ambiguous          | pos            | Auchus et al; 77th US Endo Soc Meeting, Abstr P1-508 1995   |
| 0450 CAIS     | Substituit 4  | LBD                | 710           | Arg ⇒ Thr<br>AGA ⇒ ACA |      |                               |            | zero        | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000    |
| 0525 PAIS     | Substituit 4  | LBD                | 711           | Gln ⇒ Glu<br>CAG ⇒ GAG |      |                               |            | v low       | Female         | Ambiguous          | pos            | Lumbroso et al. 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-29, 2001 |
| 0535 PAIS     | Substituit 4  | LBD                | 711           | Gln ⇒ Glu<br>CAG ⇒ GAG |      |                               |            | normal      | Female         | Ambiguous          | pos            | Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001                |
| 0108 PAIS     | Substituit 4  | LBD                | 712           | Leu ⇒ Phe<br>CTT ⇒ GTT |      |                               |            | normal high | Male           | Ambiguous          | pos            | Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996              |
| 0505 PAIS     | Substituit 4  | LBD                | 712           | Leu ⇒ Phe<br>CTT ⇒ GTT |      |                               |            | normal high | Male           | Ambiguous          | pos            | Hiort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3245-3250, 2000  |
| 0506 PAIS     | Substituit 4  | LBD                | 712           | Leu ⇒ Phe<br>CTT ⇒ GTT |      |                               |            | normal high | Male           | Ambiguous          | pos            | Hiort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3245-3250, 2000  |

| Accession # | Phenotype       | Mutation type | Pathogenicity proven |        | CpG Position | Change                  | Exon 1 tracts |            | Androgen Binding |    | Comments  | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------------|---------------|----------------------|--------|--------------|-------------------------|---------------|------------|------------------|----|---|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |                 |               | Exon                 | Domain | hot spot     | Amino acid Base         | Poly Gln #    | Poly Gly # | Bmax             | Kd |   |                |                    |                |  |
| 0507        | PAIS            | Substitut 4   | LBD                  | *      | 712          | Leu ⇒ Phe<br>CTT ⇒ GTT  |               |            | normal high      |    | Phenotypic diversity<br>uncle of 108,505,506<br>Testost-induced norm. | Male           | Ambiguous          | pos            | Hior et al; J Clin<br>Endocrinol & Metab 85:<br>3245-3250, 2000    |
| 0109        | Prostate cancer | Substitut 4   | LBD                  | *      | 715          | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG  |               |            | normal           |    | Somatic mutation.<br>Receptor showed a<br>gain in function            | Male           | Normal             |                | Culig et al; Mol<br>Endocrinol<br>7:1541-1550 1993                 |
| 0110        | Prostate cancer | Substitut 4   | LBD                  | *      | 715          | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG  |               |            | normal           |    | Somatic mutation.<br>Receptor showed a<br>gain in function            | Male           | Normal             |                | Bubley et al 87th Am<br>Assoc Cancer Res Meet<br>Abstr. 1680, 1996 |
| 0111        | CAIS            | Substitut 4   | LBD                  |        | 718          | Trp ⇒ Stop<br>TGG ⇒ TGA |               |            | zero             |    |   | Female         | Normal             | pos            | Sai et al; Am J Hum<br>Genet 46:1095, 1990                         |
| 0112        | Prostate cancer | Substitut 4   | LBD                  |        | 720          | Lys ⇒ Glu<br>AAG ⇒ GAG  |               |            |                  |    | Somatic mutation-<br>Bone metastases of<br>Prostate cancer            | Male           | Normal             |                | Kleinerman et al; J of<br>Urology 155: 624A,<br>1996               |
| 0113        | Prostate cancer | Substitut 4   | LBD                  |        | 721          | Ala ⇒ Thr<br>GCC ⇒ ACC  |               |            |                  |    | Somatic mutation in<br>20% of isolates in<br>initial cloning          | Male           | Normal             |                | Taplin et al. New<br>England J Med 332:<br>1393-1398, 1995         |
| 0114        | CAIS            | Substitut 4   | LBD                  |        | 722          | Leu ⇒ Phe<br>TTG ⇒      |               |            |                  |    |   | Female         | Normal             |                | Hior et al; Am J Med<br>Genet. 63: 218-222,<br>1996                |
| 0451        | CAIS            | Substitut 4   | LBD                  |        | 723          | Pro ⇒ Ser<br>CCT ⇒ TCT  |               |            | normal high      |    |   | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin<br>Endocrinol & Metab 85:<br>658-665, 2000     |
| 0452        | CAIS            | Substitut 4   | LBD                  |        | 724          | Gly ⇒ Ser<br>GGC ⇒ AGC  |               |            | zero             |    |   | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin<br>Endocrinol & Metab 85:<br>658-665, 2000     |
| 0453        | CAIS            | Substitut 4   | LBD                  |        | 724          | Gly ⇒ Asp<br>GGC ⇒ GAC  |               |            | zero             |    |   | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin<br>Endocrinol & Metab 85:<br>658-665, 2000     |
| 0115        | CAIS            | Deletion      | 4-8<br>LBD           |        |              | ⇒<br>⇒                  |               |            | zero             |    |   | Female         | Normal             |                | Brown et al; Proc Natl<br>Acad Sci 85:8151, 1988                   |
| 0116        | CAIS            | Deletion      | 5<br>LBD             |        |              | ⇒<br>⇒                  |               |            | zero             |    | Affected aunt deleted<br>for exons 6 and 7<br>only.                   | Female         | Normal             | pos            | Maclean et al; J Clin<br>Invest. 91:1123, 1993                     |
| 0117        | CAIS            | Substitut 5   | LBD                  |        |              | Tyr ⇒ Arg<br>⇒          |               |            | zero             |    |   | Female         | Normal             |                | Marcelli et al; 74th US<br>Endo Soc Meetings:<br>Abstr. 224, 1992  |

| Accession # |                 |               | Pathogenicity |             | CpG Position |      | Change |            | Exon 1 tracts |       | Androgen Binding |      | Comments |               | Sex of rearing |      | External genitalia |              | Family history |      | Reference |   |  |
|-------------|-----------------|---------------|---------------|-------------|--------------|------|--------|------------|---------------|-------|------------------|------|----------|---------------|----------------|------|--------------------|--------------|----------------|------|-----------|---|--|
| Phenotype   | #               | Mutation type | Substitut     | proven Exon | Domain       | spot | Base   | Amino acid | Base          | Gln # | Poly Gly #       | Bmax | Kd       | Thermolabile  | k              | Bmax | Kd                 | Thermolabile | k              | Bmax | Kd        | Thermolabile                                  | k  |
|             |                 |               |               |             |              |      |        |            |               |       |                  |      |          |               |                |      |                    |              |                |      |           |   |  |
| 0118        | PAIS            | Substitut     | 5             | LBD         |              |      | 725    | Phe ⇒ Leu  | TTC ⇒ CTC     |       |                  |      |          | normal normal |                |      |                    |              |                |      |           | Quigley et al; Endocrin Reviews 16: 271, 1995 |  |
| 0391        | PAIS            | Substitut     | 5             | LBD         |              |      | 725    | Phe ⇒ Leu  | TTC ⇒ CTC     |       |                  |      |          |               |                |      |                    |              |                |      |           | pos   | Nordenskjold et al Urological Res, 27: 49-55, 1999       |
| 0119        | Prostate cancer | Substitut     | 5             | LBD         | *            |      | 726    | Arg ⇒ Leu  | CGC ⇒ CTC     |       |                  |      |          | normal normal |                |      |                    |              |                |      |           | pos   | Elo et al : J Clin Endocrinol Metab, 80: 3494-3500, 1995 |
| 0508        | Prostate cancer | Substitut     | 5             | LBD         | *            |      | 726    | Arg ⇒ Leu  | CGC ⇒ CTC     |       |                  |      |          |               |                |      |                    |              |                |      |           | pos   | Mononen et al; Cancer Res 60: 6479-6481, 2000            |
| 0120        | MAIS            | Substitut     | 5             | LBD         |              |      | 727    | Asn ⇒ Lys  | AAC ⇒ AAG     |       |                  |      |          |               |                |      |                    |              |                |      |           |   | Yong et al; Lancet, 344: 826-827, 1994                   |
| 0121        | PAIS            | Substitut     | 5             | LBD         |              |      | 728    | Leu ⇒ Ser  | TTA ⇒ TCA     |       |                  |      |          | low           | *              |      |                    |              |                |      |           |   | McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992                 |
| 0122        | Prostate Cancer | Substitut     | 5             | LBD         |              | *    | 730    | Val ⇒ Met  | GTG ⇒ ATG     |       |                  |      |          |               |                |      |                    |              |                |      |           |   | Newmark et al; Proc Natl AcadSci 89:6319, 1992           |
| 0123        | Prostate Cancer | Substitut     | 5             | LBD         |              | *    | 730    | Val ⇒ Met  | GTG ⇒ ATG     |       |                  |      |          |               |                |      |                    |              |                |      |           |   | Petersiel et al; Int J Cancer 63: 544-550, 1995          |
| 0310        | CAIS            | Substitut     | 5             | LBD         |              |      | 732    | Asp ⇒ Asn  | GAC ⇒ AAC     |       | 19               |      |          |               |                |      |                    |              |                |      |           |   | Ko et al; J Reprod. Med 42: 424- 427, 1997               |
| 0125        | CAIS            | Substitut     | 5             | LBD         |              | *    | 732    | Asp ⇒ Tyr  | GAC ⇒ TAC     |       |                  |      |          | high          |                |      |                    |              |                |      |           |   | Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992  |
| 0126        | CAIS            | Substitut     | 5             | LBD         |              |      | 732    | Asp ⇒ Tyr  | GAC ⇒ TAC     |       |                  |      |          | zero          |                |      |                    |              |                |      |           |   | Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992                  |
| 0127        | CAIS            | Substitut     | 5             | LBD         |              |      | 732    | Asp ⇒ Tyr  | GAC ⇒ TAC     |       |                  |      |          |               |                |      |                    |              |                |      |           |   | Ghirri and Brown; Pediatr Res 33: Abstr 95, 1993         |
| 0124        | CAIS            | Substitut     | 5             | LBD         |              |      | 732    | Asp ⇒ Asn  | GAC ⇒ AAC     |       |                  |      |          | high          |                |      |                    |              |                |      |           |   | Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992  |



| Accession # | Phenotype       | Mutation type | Pathogenicity proven |        | CpG position | Change                  | Exon 1 tracts |            |            | Androgen Binding Thermolabile |      |      | Comments   | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------------|---------------|----------------------|--------|--------------|-------------------------|---------------|------------|------------|-------------------------------|------|------|--|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |                 |               | Substituit           | Domain | hot spot     | Amino acid Base         | Gln #         | Poly Gln # | Poly Gly # | Bmax                          | Kd   | k    |  |                |                    |                |  |
| 0128        | PAIS            | Substituit    | 5                    | LBD    |              | Gln ⇒ His<br>CAG ⇒ CAT  | 733           |            |            |                               |      |      | This patient was a mosaic for wt. & mut. alleles- de novo mut. | Female         | Ambiguous          | neg            | Hiort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998                    |
| 0129        | PAIS            | Substituit    | 5                    | LBD    |              | Ile ⇒ Thr<br>ATT ⇒ ACT  | 737           |            |            | low                           |      |      |  |                |                    |                | Quigley et al; Endocrin Reviews 16: 271, 1995                    |
| 0530        | CAIS            | Substituit    | 5                    | LBD    | *            | Tyr ⇒ Asp<br>TAC ⇒ GAC  | 739           |            |            | zero                          |      |      | no transactivation in COS-1 cells                              | Female         | Normal             |                | Suzuki et al. Int. J Andrology 24: 183-188, 2001                 |
| 0130        | CAIS            | Substituit    | 5                    | LBD    | *            | Trp ⇒ Arg<br>TGG ⇒ CGG  | 741           |            |            | low                           |      |      |  | Female         | Normal             | neg            | Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994                |
| 0360        | Prostate cancer | Substituit    | 5                    | LBD    |              | Trp ⇒ Stop<br>TGG ⇒ TAG | 741           |            |            |                               |      |      | Somatic mutation   | Male           | Normal             |                | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995             |
| 0552        | Prostate cancer | Substituit    | 5                    | LBD    |              | Trp ⇒ Cys<br>TGG ⇒ TGG  | 741           |            |            |                               |      |      | Treated with bicalutamide - somatic mutation                   | Male           | Normal             |                | Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr. 1738                  |
| 0131        | PAIS            | Substituit    | 5                    | LBD    |              | Met ⇒ Val<br>ATG ⇒ GTG  | 742           |            |            |                               | high |      |  |                |                    |                | Ris-Stalpers et al; Pediatric Res. 36: 227 -234, 1994            |
| 0341        | PAIS            | Substituit    | 5                    | LBD    |              | Met ⇒ Val<br>ATG ⇒ GTG  | 742           |            |            |                               |      |      |  |                |                    | pos            | Melo et al; 80th US Endo Soc Meeting Abstr P2-44, 1998           |
| 0132        | PAIS            | Substituit    | 5                    | LBD    | *            | Met ⇒ Ile<br>ATG ⇒ ATA  | 742           |            |            | normal high                   |      |      |  | Female         | Ambiguous          |                | Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992                           |
| 0519        | CAIS            | Substituit    | 5                    | LBD    |              | Gly ⇒ Arg<br>GGG ⇒ CGG  | 743           |            |            |                               |      |      |  | Female         | Normal             |                | Chavez et al; Clin Genet 59:: 185-188, 2001                      |
| 0133        | PAIS            | Substituit    | 5                    | LBD    | *            | Gly ⇒ Val<br>GGG ⇒ GTG  | 743           |            |            | low                           |      | high | Transcription only at high conc of androgen                    | Female         | Ambiguous          |                | Georget et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 3597-3603, 1998     |
| 0134        | PAIS            | Substituit    | 5                    | LBD    |              | Gly ⇒ Val<br>GGG ⇒ GTG  | 743           |            |            | normal normal                 |      |      |  |                |                    |                | Nakao et al; J Clin Endocrinol Metab 77:103-107, 1993            |
| 0414        | CAIS            | Substituit    | 5                    | LBD    |              | Gly ⇒ Val<br>GGG ⇒ GTG  | 743           |            |            | zero                          |      |      | de novo mutation   | Female         | Normal             |                | Lobaccaro et al; J Steroid Biochem & Mol Biol. 44: 211-216, 1993 |

| Pathogenicity        |               |  | Exon 1 tracts                |       |               | Androgen Binding Thermolabile |             | Comments  | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference   |
|----------------------|---------------|--|------------------------------|-------|---------------|-------------------------------|-------------|---|----------------|--------------------|----------------|---|
| Accession #          | Mutation type | QpG Position<br>proven<br>Exon<br>hot spot<br>Amino acid<br>Base | Change<br>Amino acid<br>Base | Gln # | Poly<br>Gly # | Bmax                          | Kd          |   |                |                    |                |   |
| 0536 CAIS            | Substituit 5  | 743<br>LBD   | Gly ⇒ Glu<br>CGG ⇒ GAG       |       |               |                               | normal      |   | Female         | Normal             |                | Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-56, 2001                 |
| 0361 Prostate cancer | Deletion      | 743<br>LBD   | Gly ⇒ Gly<br>GGAG ⇒ GGC      |       |               |                               |             | Frameshift-somatic mut. - separate tumor in same indiv. as 0362 | Male           | Normal             |                | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995        |
| 0135 CAIS            | Substituit 5  | 744<br>LBD   | Leu ⇒ Phe<br>CTC ⇒ TTC       |       |               |                               |             |   |                |                    |                | Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 53: 443, 1995 |
| 0362 Prostate cancer | Substituit 5  | 744<br>LBD   | Leu ⇒ Phe<br>CTC ⇒ TTC       |       |               |                               |             | Somatic mutation - separate tumor in same indiv. as 0361        | Male           | Normal             |                | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995        |
| 0136 PAIS            | Substituit 5  | 745<br>LBD   | Met ⇒ Thr<br>ATG ⇒ ACG       |       |               |                               | zero        |   |                |                    |                | Ris-Stalpers et al; Pediatric Res 36: 227-234, 1994         |
| 0137 PAIS            | Substituit 5  | 746<br>LBD   | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG       |       |               |                               |             |   |                |                    |                | Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992     |
| 0138 PAIS            | Substituit 5  | 746<br>LBD   | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG       |       |               |                               |             |   | Male           | Ambiguous          |                | Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996              |
| 0492 Prostate cancer | Substituit 5  | 748<br>LBD   | Ala ⇒ Thr<br>GCC ⇒ ACC       |       |               |                               |             | Also Ser865Pro; Gln867Stop and Gln919Arg ;Som mut               | Male           | Normal             |                | Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000           |
| 0139 PAIS            | Substituit 5  | 748<br>LBD   | Ala ⇒ Asp<br>GCC ⇒ GAC       | *     |               |                               | low         | Abnormal dissociation   |                |                    |                | Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994           |
| 0363 Prostate cancer | Substituit 5  | 748<br>LBD   | Ala ⇒ Val<br>GCC ⇒ GTC       |       |               |                               |             | Somatic mutation  | Male           | Normal             |                | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995        |
| 0140 CAIS            | Substituit 5  | 749<br>LBD   | Met ⇒ Val<br>ATG ⇒ GTG       |       |               |                               |             |   | Female         | Normal             | pos            | DeBellis et al; Mol Endocrinol 6: 1909-20, 1992             |
| 0141 CAIS            | Substituit 5  | 749<br>LBD   | Met ⇒ Val<br>ATG ⇒ GTG       |       |               |                               |             |   | Female         | Normal             | pos            | Jakubiczka et al; Hum Genet 90: 311-2, 1992                 |
| 0483 PAIS            | Substituit 5  | 749<br>LBD   | Met ⇒ Val<br>ATG ⇒ GTG       |       |               |                               | normal high |   |                |                    |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000    |

| Accession # | Phenotype       | Pathogenicity   |                  |                         | Exon 1 tracts |     |            | Androgen Binding Thermolabile |       |            | Comments | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference   |
|-------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------------|---------------|-----|------------|-------------------------------|-------|------------|----------|----------------|--------------------|----------------|---|
|             |                 | Mutation        | CpG Position     | Change                  | Proven        | hot | Amino acid | Base                          | Gln # | Poly Gly # |          |                |                    |                |   |
| 0364        | Prostate cancer | Substitut 5 LBD | 749<br>2609      | Met ⇒ Ile<br>ATG ⇒ ATA  |               |     |            |                               |       |            |          |                | Male               | Normal         | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995  |
| 0365        | Prostate cancer | Substitut 5 LBD | 750<br>2610      | Gly ⇒ Ser<br>GGC ⇒ AGC  |               |     |            |                               |       |            |          |                | Male               | Normal         | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995  |
| 0142        | CAIS            | Substitut 5 LBD | *<br>750<br>2611 | Gly ⇒ Asp<br>GGC ⇒ GAC  |               |     |            |                               |       | v low      |          |                | Female             | Normal         | Mutation found in two unrelated patients<br>Bevan et al; J Steroid Biochem Molec Biol 61: 19-26, 1997 |
| 0143        | CAIS            | Substitut 5 LBD | 750<br>2611      | Gly ⇒ Asp<br>GGC ⇒ GAC  |               |     |            |                               |       |            |          |                | Female             | Normal         | Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting Abstr 1506, 1992  |
| 0144        | CAIS            | Substitut 5 LBD | 751<br>2613      | Trp ⇒ Arg<br>TGG ⇒ AGG  |               |     |            |                               |       |            |          |                | Female             | Normal         | Brinkmann et al; J Steroid Biochem Mol Biol 53: 443, 1995   |
| 0366        | Prostate cancer | Substitut 5 LBD | 751<br>2614      | Trp ⇒ Stop<br>TGG ⇒ TAG |               |     |            |                               |       |            |          |                | Male               | Normal         | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995  |
| 0367        | Prostate cancer | Substitut 5 LBD | 751<br>2614      | Trp ⇒ Stop<br>TGG ⇒ TAG |               |     |            |                               |       |            |          |                | Male               | Normal         | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995  |
| 0368        | Prostate cancer | Substitut 5 LBD | 751<br>2615      | Trp ⇒ Stop<br>TGG ⇒ TGA |               |     |            |                               |       |            |          |                | Male               | Normal         | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995  |
| 0401        | CAIS            | Substitut 5 LBD | 751<br>2615      | Trp ⇒ Stop<br>TGG ⇒ TGA |               |     |            |                               |       | zero       |          |                | Female             | Normal         | Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999  |
| 0145        | CAIS            | Substitut 5 LBD | *<br>752<br>2616 | Arg ⇒ Stop<br>CGA ⇒ TGA |               |     |            |                               |       | zero       |          |                | Female             | Normal         | Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992   |
| 0146        | CAIS            | Substitut 5 LBD | *<br>752<br>2616 | Arg ⇒ Stop<br>CGA ⇒ TGA |               |     |            |                               |       |            |          |                | Female             | Normal         | Brinkmann et al; J Steroid Biochem Mol Biol 53: 443, 1995   |
| 0342        | CAIS            | Substitut 5 LBD | *<br>752<br>2616 | Arg ⇒ Stop<br>CGA ⇒ TGA |               |     |            |                               |       |            |          |                | Female             | Normal         | Melo et al; 80th US Endo Soc Meeting Abstr P2-44, 1998  |
| 0402        | CAIS            | Substitut 5 LBD | *<br>752<br>2616 | Arg ⇒ Stop<br>CGA ⇒ TGA |               |     |            |                               |       | zero       |          |                | Female             | Normal         | Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999  |

| Pathogenicity        |               |                        | Exon 1 tracts |          |           | Androgen Binding Thermolabile |      |       | Sex of rearing |             | Family history |  |                    |                |   |   |
|----------------------|---------------|------------------------|---------------|----------|-----------|-------------------------------|------|-------|----------------|-------------|----------------|--|--------------------|----------------|---|---|
| Accession #          | Mutation type | CpG proven Exon Domain | spot          | Position | Change    | Amino acid                    | Base | Gln # | Poly Gly #     | Bmax        | Kd             | Comments   | External Genitalia | Family history | Reference   |   |
| 0147 CAIS            | Substitut 5   | LBD                    | * 752         | 2617     | Arg ⇒ Gln | CGA ⇒ CAA                     |      |       |                | zero        |                | Mutation found in two unrel. families. Equivalent to tfm rat | Female             | Normal         | Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992 |   |
| 0148 CAIS            | Substitut 5   | LBD                    | * 752         | 2617     | Arg ⇒ Gln | CGA ⇒ CAA                     |      |       |                | zero        |                | Equivalent to tfm rat  | Female             | Normal         | Evans; J Endocrinol 135 Suppl, Abstr P26, 1992          |   |
| 0333 CAIS            | Substitut 5   | LBD                    | * 752         | 2617     | Arg ⇒ Gln | CGA ⇒ CAA                     |      |       |                |             |                |  | Female             | Normal         | pos   | Komori et al; Arch Gynecol & Obstetrics 261: 95-100, 1998   |
| 0349 CAIS            | Substitut 5   | LBD                    | * 752         | 2617     | Arg ⇒ Gln | CGA ⇒ CAA                     |      |       |                |             |                |  | Female             | Normal         |   | Cabral et al; Brazilian J Med & Biol Res. 31: 775-758, 1998 |
| 0497 CAIS            | Substitut 5   | LBD                    | * 752         | 2617     | Arg ⇒ Gln | CGA ⇒ CAA                     |      |       |                |             |                | Bilateral testicular tumors                                  | Female             | Normal         |   | Sakai et al; International J of Urology 7: 390-392, 2000    |
| 0149 CAIS            | Substitut 5   | LBD                    | 754           | 2622     | Phe ⇒ Val | TTC ⇒ GTC                     |      |       |                | zero        |                |  | Female             | Normal         |   | Lobaccaro et al; Hum Mol Genet 2:1041-1043, 1993            |
| 0150 CAIS            | Substitut 5   | LBD                    | 754           | 2622     | Phe ⇒ Val | TTC ⇒ GTC                     |      |       |                |             |                |  | Female             | Normal         |   | Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996              |
| 0369 Prostate cancer | Substitut 5   | LBD                    | 754           | 2622     | Phe ⇒ Leu | TTC ⇒ CTC                     |      |       |                |             |                | Somatic mutation   | Male               | Normal         |   | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995        |
| 0151 PAIS            | Substitut 5   | LBD                    | 754           | 2624     | Phe ⇒ Leu | TTC ⇒ TTA                     |      |       |                |             |                |  | Male               | Ambiguous      |   | Hjort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994                |
| 0152 PAIS            | Substitut 5   | LBD                    | * 754         | 2624     | Phe ⇒ Leu | TTC ⇒ TTA                     |      |       |                | normal high | *              |  | Male               | Ambiguous      |   | Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996       |
| 0370 Prostate cancer | Substitut 5   | LBD                    | 755           | 2625     | Thr ⇒ Ala | ACC ⇒ GCC                     |      |       |                |             |                | Somatic mutation   | Male               | Normal         |   | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995        |
| 0153 PAIS            | Substitut 5   | LBD                    | 756           | 2629     | Asn ⇒ Ser | AAT ⇒ AGT                     |      |       |                |             |                |  | Male               | Ambiguous      |   | Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996              |
| 0532 MAIS            | Substitut 5   | LBD                    | * 756         | 2629     | Asn ⇒ Ser | AAT ⇒ AGT                     |      |       |                | high        |                | Severe oligospermia-transactivation 38% of wt.               | Male               | Normal         |   | Giwerzman et al. Clin Endocrinol 54: 827-834, 2001          |

| Accession # | Phenotype       | Mutation type | Pathogenicity |        | QpG Position<br>Exon | Change<br>Amino acid | Exon 1 tracts |       |      | Androgen Binding |             |      | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference   |
|-------------|-----------------|---------------|---------------|--------|----------------------|----------------------|---------------|-------|------|------------------|-------------|------|----------------|--------------------|----------------|---|
|             |                 |               | proven        | Domain | spot                 | Base                 | Base          | Gln # | Poly | Cly #            | Bmax        | Kd   |                |                    |                |   |
| 0300        | Prostate cancer | Substituit 5  | *             | LBD    | 757                  | Val ⇒ Ala            | GTC ⇒ GCC     |       |      |                  |             |      | Male           | Normal             |                | James et al; 79th US Endo Soc Meeting, Abstr P2-484, 1997         |
| 0493        | Prostate cancer | Substituit 5  |               | LBD    | 757                  | Val ⇒ Ala            | GTC ⇒ GCC     |       |      |                  |             |      | Male           | Normal             |                | Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000                 |
| 0346        | PAIS            | Substituit 5  | *             | LBD    | 758                  | Asn ⇒ Thr            | AAC ⇒ ACC     |       |      |                  | normal      | high |                |                    |                | Yong et al; Mol & Cell Endocrinol. 137: 41-50, 1998               |
| 0371        | Prostate cancer | Substituit 5  |               | LBD    | 759                  | Ser ⇒ Pro            | TCC ⇒ CCC     |       |      |                  |             |      | Male           | Normal             |                | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995              |
| 0154        | CAIS            | Substituit 5  |               | LBD    | 759                  | Ser ⇒ Phe            | TCC ⇒ TTC     |       |      |                  | zero        |      | Female         | Normal             |                | DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992                   |
| 0155        | CAIS            | Substituit 5  |               | LBD    | 762                  | Leu ⇒ Phe            | CTC ⇒ TTC     |       |      |                  | zero        |      | Female         | Normal             |                | Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992           |
| 0156        | CAIS            | Substituit 5  | *             | LBD    | 762                  | Leu ⇒ Phe            | CTC ⇒ TTC     |       |      |                  | zero        |      | Female         | Normal             |                | Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997        |
| 0157        | CAIS            | Substituit 5  |               | LBD    | 763                  | Tyr ⇒ His            | TAC ⇒ CAC     |       |      |                  |             |      | Female         | Normal             |                | Quigley et al; Endocrin. Reviews, 16:271, 1995                    |
| 0158        | PAIS            | Substituit 5  | *             | LBD    | 763                  | Tyr ⇒ Cys            | TAC ⇒ TGC     | 12    |      |                  | normal high |      | Male           | Ambiguous          | pos            | McPhaul et al; J Clin Inv 87:1413,1991;Batch&al Arc Dis Ch 68:453 |
| 0159        | PAIS            | Substituit 5  |               | LBD    | 763                  | Tyr ⇒ Cys            | TAC ⇒ TGC     |       |      |                  | low         |      | Male           | Ambiguous          |                | Morono et al; Human Mutation 6: 152-162, 1995                     |
| 0405        | PAIS            | Substituit 5  |               | LBD    | 763                  | Tyr ⇒ Cys            | TAC ⇒ TGC     |       |      |                  |             |      | Male           | Ambiguous          |                | Batch et al; Arch Disease Child 68: 453, 1993                     |
| 0484        | PAIS            | Substituit 5  |               | LBD    | 763                  | Tyr ⇒ Cys            | TAC ⇒ TGC     |       |      |                  | normal high |      |                |                    |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000          |
| 0485        | PAIS            | Substituit 5  |               | LBD    | 763                  | Tyr ⇒ Cys            | TAC ⇒ TGC     |       |      |                  | normal high |      |                |                    |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000          |

| Accession # | Phenotype       | Prostate Cancer | Mutation type | Pathogenicity proven | Exon | CpG Position | Change                 | Exon 1 tracts |      |       | Androgen Binding |        |              | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------------|-----------------|---------------|----------------------|------|--------------|------------------------|---------------|------|-------|------------------|--------|--------------|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |                 |                 |               |                      |      |              |                        | Gln #         | Poly | Gly # | Bmax             | Kd     | Thermolabile |                |                    |                |  |
| 0372        | Prostate Cancer |                 | Substituit 5  | LBD                  | 763  | 763          | Tyr ⇒ Cys<br>TAC ⇒ TGC |               |      |       |                  |        |              | Male           | Normal             |                | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995       |
| 0160        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 764  | 2650         | Phe ⇒ Leu<br>TTC ⇒     |               |      |       | low              | high   |              | Female         | Normal             | neg            | Marcelli et al; J clin Invest 94: 1642-1650, 1994          |
| 0161        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 764  | 2652         | Phe ⇒ Leu<br>TTC ⇒ CTC |               |      |       | zero             |        |              | Female         | Normal             |                | Ris-Stalpers et al; Pediatric Res, 36; 227-234, 1994       |
| 0162        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 764  | 2654         | Phe ⇒ Leu<br>TTC ⇒ TTG |               |      |       | low              | normal |              | Female         | Normal             |                | Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992                   |
| 0163        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 765  | 2655         | Ala ⇒ Thr<br>GCC ⇒ ACC |               |      |       | zero             |        |              | Female         | Normal             |                | Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997 |
| 0164        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 765  | 2655         | Ala ⇒ Thr<br>GCC ⇒ ACC |               |      |       | zero             |        |              | Female         | Normal             |                | Merkabi et al; 75th US Endo Soc Meeting Abstr 602, 1993    |
| 0165        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 765  | 2655         | Ala ⇒ Thr<br>GCC ⇒ ACC |               |      |       |                  |        |              | Female         | Normal             |                | Sweet et al; Fertil Sterility 58: 703, 1992                |
| 0166        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 765  | 2655         | Ala ⇒ Thr<br>GCC ⇒ ACC |               |      |       |                  |        |              | Female         | Normal             |                | Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996             |
| 0311        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 765  | 2655         | Ala ⇒ Thr<br>GCC ⇒ ACC | 27            |      |       |                  |        |              | Female         | Normal             |                | Ko et al; J Reprod. Med 42: 424-427, 1997                  |
| 0382        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 765  | 2655         | Ala ⇒ Thr<br>GCC ⇒ ACC |               |      |       |                  |        |              | Female         | Normal             |                | Giwerzman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998         |
| 0454        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 765  | 2655         | Ala ⇒ Thr<br>GCC ⇒ ACC |               |      |       |                  |        |              | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000   |
| 0455        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 765  | 2655         | Ala ⇒ Thr<br>GCC ⇒ ACC |               |      |       |                  |        |              | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000   |
| 0456        | CAIS            |                 | Substituit 5  | LBD                  | 765  | 2655         | Ala ⇒ Thr<br>GCC ⇒ ACC |               |      |       |                  |        |              | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000   |

| Accession # | Phenotype | Mutation type | Pathogenicity proven |   | Position<br>Exon Domain | CpG spot | Amino acid<br>Base      | Change | Exon 1 tracts |            |      | Androgen Binding Thermolabile |      | Comments   | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------|---------------|----------------------|---|-------------------------|----------|-------------------------|--------|---------------|------------|------|-------------------------------|------|--|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |           |               |                      |   |                         |          |                         |        | Gln #         | Poly Gly # | Poly | Bmax                          | Kd   |  |                |                    |                |  |
| 0520 PAIS   |           | Substituit 5  | LBD                  |   | 765                     |          | Ala ⇒ Ser<br>GCC ⇒ TCC  |        |               |            |      |                               |      |  |                |                    |                | Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001                   |
| 0167 CAIS   |           | Substituit 5  | LBD                  |   | 765                     |          | Ala ⇒ Val<br>GCC ⇒ GTC  |        | 20            |            |      | zero                          |      |  | Female         | Normal             |                | Pinsky et al, Clin Inv Med, 15:456, 1992                     |
| 0168 CAIS   |           | Substituit 5  | LBD                  | * | 766                     |          | Pro ⇒ Ser<br>CCT ⇒ TCT  |        |               |            |      | low                           | high |  | Female         | Normal             | pos            | Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994            |
| 0457 CAIS   |           | Substituit 5  | LBD                  |   | 766                     |          | Pro ⇒ Ser<br>CCT ⇒ TCT  |        |               |            |      |                               |      |  | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000     |
| 0543 CAIS   |           | Substituit 5  | LBD                  |   | 766                     |          | Pro ⇒ Ala<br>CCT ⇒ ATG  |        |               |            |      | normal high                   |      |  | Female         | Normal             |                | Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001 |
| 0169 CAIS   |           | Deletion 5    | LBD                  |   | 766                     |          | Pro ⇒ Pro<br>CCAT ⇒ CCG |        |               |            |      |                               |      | Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 807           | Female         | Normal             | pos            | Baldazzi et al; Hum Mol Genet 3:1169-1170, 1994              |
| 0388 CAIS   |           | Deletion 5    | LBD                  |   | 766                     |          | Pro ⇒ Pro<br>CCAT ⇒ CCG |        |               |            |      |                               |      | Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 807           | Female         | Normal             |                | Chung et al; Molecules & Cells 8: 741-745, 1998              |
| 0458 CAIS   |           | Deletion 5    | LBD                  |   | 766                     |          | Pro ⇒ Pro<br>CCAT ⇒ CCG |        |               |            |      |                               |      | Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 807           | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000     |
| 0459 CAIS   |           | Deletion 5    | LBD                  |   | 766                     |          | Pro ⇒ Pro<br>CCAT ⇒ CCG |        |               |            |      |                               |      | Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 807           | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000     |
| 0561 CAIS   |           | Deletion 5    | LBD                  |   | 766                     |          | Pro ⇒ Pro<br>CCAT ⇒ CCG |        |               |            |      |                               |      | Single nt. del framshift & stop in Codon 807 in 2 unrelated individs | Female         | Normal             |                | Guillen et al; An Esp Pediatr 56: 341-352, 2002              |
| 0170 CAIS   |           | Substituit 5  | LBD                  |   | 767                     |          | Asp ⇒ Glu<br>GAT ⇒ GAG  |        |               |            |      | v low                         |      |  | Female         | Normal             |                | Lobaccaro et al; Pediatr Res, 33, Abstr 115, 1993            |
| 0343 CAIS   |           | Substituit 5  | LBD                  |   | 767                     |          | Asp ⇒ Glu<br>GAT ⇒ GAG  |        |               |            |      |                               |      |  | Female         | Normal             |                | Melo et al; 80th US Endo Soc Meeting Abstr P2-44, 1998       |
| 0544 PAIS   |           | Substituit 5  | LBD                  |   | 768                     |          | Leu ⇒ Met<br>CTG ⇒ ATG  |        |               |            |      | normal high                   |      |  | Female         | Ambiguous          |                | Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001 |

| Accession # | Phenotype | Mutation type | Pathogenicity |      | CpG position | Change     | Exon 1 tracts |       |            | Androgen Binding Thermolabile |             |   | Comments                                | Sex of rearing | External genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------|---------------|---------------|------|--------------|------------|---------------|-------|------------|-------------------------------|-------------|---|---|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |           |               | proven        | Exon | hot spot     | Amino acid | Base          | Gln # | Poly Gly # | Bmax                          | Kd          | k |   |                |                    |                |  |
| 0460        | CAIS      | Substitut 5   | LBD           |      | 768          | Leu ⇒ Pro  | CTG ⇒ CCG     |       |            |                               |             |   |   | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000   |
| 0171        | PAIS      | Substitut 5   | LBD           |      | 2665         | Asn ⇒ His  | AAT ⇒ CAT     |       |            |                               |             |   |   | Female         | Ambiguous          |                | Hjort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994               |
| 0526        | PAIS      | Substitut 5   | LBD           | *    | 771          | Asn ⇒ His  | AAT ⇒ CAT     |       |            |                               | high        |   | Size & level of expression of AR normal | Female         | Ambiguous          |                | Zhu et al. 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-34, 2001     |
| 0172        | CAIS      | Substitut 5   | LBD           |      | 2673         | Glu ⇒ Stop | GAG ⇒ TAG     |       |            | zero                          |             |   |   | Female         | Normal             |                | Inasaki et al; Endocrine Journal 42: 643-648 1995          |
| 0173        | PAIS      | Substitut 5   | LBD           |      | 772          | Glu ⇒ Gly  | GAG ⇒ GGG     |       |            | low                           | high        |   |   |                |                    |                | Tincello et al; Clinical Endocrinology 46: 497-506, 1997   |
| 0174        | PAIS      | Substitut 5   | LBD           | *    | 772          | Glu ⇒ Ala  | GAG ⇒ GCG     | 25    | 23         | normal                        | normal high |   |   | Male           | Ambiguous          |                | Shkolny et al; J Clin Endocrinol & Metab 84: 805-810, 1999 |
| 0336        | CAIS      | Substitut 6   | LBD           | *    | 774          | Arg ⇒ Cys  | CGC ⇒ TGC     | 26    | 23         | normal                        | normal      |   |   | Female         | Normal             |                | Prior et al; Am J Hum Genet, 51:143, 1992                  |
| 0176        | CAIS      | Substitut 6   | LBD           | *    | 774          | Arg ⇒ Cys  | CGC ⇒ TGC     | 27    | 19         | zero                          |             |   |   | Female         | Normal             | pos            | Prior et al; Am J Hum Genet, 51:143, 1992                  |
| 0177        | CAIS      | Substitut 6   | LBD           | *    | 774          | Arg ⇒ Cys  | CGC ⇒ TGC     |       |            | zero                          |             |   |   | Female         | Normal             |                | Mebarki et al; 72nd US Endo Soc Meeting, Abstr 791, 1990   |
| 0178        | CAIS      | Substitut 6   | LBD           | *    | 774          | Arg ⇒ Cys  | CGC ⇒ TGC     |       |            |                               |             |   |   | Female         | Normal             |                | Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998               |
| 0179        | CAIS      | Substitut 6   | LBD           | *    | 774          | Arg ⇒ Cys  | CGC ⇒ TGC     |       |            | v low                         | high        |   |   | Female         | Normal             | neg            | Marcelli et al; J Clin Endocrinol & Metab 73: 318, 1991    |
| 0180        | CAIS      | Substitut 6   | LBD           | *    | 774          | Arg ⇒ Cys  | CGC ⇒ TGC     |       |            |                               |             |   |   | Female         | Normal             |                | Jakubiczka et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997            |
| 0331        | CAIS      | Substitut 6   | LBD           | *    | 774          | Arg ⇒ Cys  | CGC ⇒ TGC     |       |            |                               |             |   |   | Female         | Normal             |                | Konori et al; Arch Gynecol & Obstetrics 261: 95-100, 1998  |



| Accession # | Phenotype | Mutation type | Pathogenicity proven |      | CpG position | Change     | Exon 1 tracts |       |            | Androgen Binding Thermolabile |        | Comments                                   | Sex of rearing | External genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------|---------------|----------------------|------|--------------|------------|---------------|-------|------------|-------------------------------|--------|--|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |           |               | Domain               | Exon | hot spot     | Amino acid | Base          | Gln # | Poly Gly # | Bmax                          | Kd     |  |                |                    |                |  |
| 0175        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 774          | Arg ⇒ Cys  | CGC ⇒ TGC     |       |            | v low                         |        |  | Female         | Normal             |                | Brown et al; Mol Endocrinol, 4:1759-72, 1990             |
| 0355        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 774          | Arg ⇒ Cys  | CGC ⇒ TGC     |       |            |                               |        | mosaic-de novo mutation                    | Female         | Normal             | neg            | Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998             |
| 0181        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 774          | Arg ⇒ His  | CGC ⇒ CAC     |       |            | normal high                   | high   | * mutation found in two unrelated families | Female         | Normal             | pos            | Prior et al; Am J Hum Genet, 51:143, 1992                |
| 0182        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 774          | Arg ⇒ His  | CGC ⇒ CAC     |       |            | low                           | normal | *  | Female         | Normal             |                | Batch et al; Hum Mol Genet, 1:497, 1992                  |
| 0183        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 774          | Arg ⇒ His  | CGC ⇒ CAC     |       |            | v low                         | high   |  | Female         | Normal             |                | DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992          |
| 0184        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 774          | Arg ⇒ His  | CGC ⇒ CAC     |       |            |                               |        |  | Female         | Normal             |                | Hjort et al; Am J Med Genet, 63: 218-222, 1996           |
| 0461        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 774          | Arg ⇒ His  | CGC ⇒ CAC     |       |            | zero                          |        |  | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000 |
| 0462        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 774          | Arg ⇒ His  | CGC ⇒ CAC     |       |            |                               |        |  | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000 |
| 0185        | PAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 774          | Arg ⇒ His  | CGC ⇒ CAC     |       |            |                               |        |  |                |                    |                | Quicley et al; Endocrin Reviews 16: 271, 1995            |
| 0186        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 779          | Arg ⇒ Trp  | CGG ⇒ TGG     |       |            |                               |        |  | Female         | Normal             |                | Hjort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994             |
| 0187        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 779          | Arg ⇒ Trp  | CGG ⇒ TGG     |       |            |                               |        |  | Female         | Normal             |                | Morono et al; Human Mutation 6: 152-162, 1995            |
| 0188        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 779          | Arg ⇒ Trp  | CGG ⇒ TGG     |       |            |                               |        |  | Female         | Normal             |                | Sinnecker et al; Eur J Pediatr. 156: 7-14, 1997          |
| 0463        | CAIS      | Substitut 6   | LBD                  | *    | 779          | Arg ⇒ Trp  | CGG ⇒ TGG     |       |            |                               |        |  | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000 |

| Accession # | Phenotype       | Mutation type | Pathogenicity |        | CpG Position<br>spot Exon | Change<br>Amino acid<br>Base | Exon 1 tracts |               | Androgen Binding<br>Thermolabile |             | Comments   | Sex of<br>rearing | External<br>Genitalia | Family<br>history | Reference  |
|-------------|-----------------|---------------|---------------|--------|---------------------------|------------------------------|---------------|---------------|----------------------------------|-------------|--|-------------------|-----------------------|-------------------|--|
|             |                 |               | Proven        | Domain |                           |                              | Gln #         | Poly<br>Gly # | Bmax<br>Kd                       | Kd          |  |                   |                       |                   |  |
| 0189        | PAIS            | Substitut 6   | *             | LBD    | 780                       | Met ⇒ Ile<br>ATG ⇒ ATA       |               |               | normal high                      | high        | *  | Female            | Ambiguous             |                   | Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996                 |
| 0190        | PAIS            | Substitut 6   |               | LBD    | 780<br>2702               | Met ⇒ Ile<br>ATG ⇒ ATA       | 20            | 23            | normal high                      | high        | 1 family member - male, Rest of family - females | Female / Male     | Ambiguous             | pos               | Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992                     |
| 0191        | PAIS            | Substitut 6   |               | LBD    | 780<br>2702               | Met ⇒ Ile<br>ATG ⇒ ATA       |               |               |                                  |             |  |                   |                       |                   | Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 53: 443, 1995  |
| 0192        | PAIS            | Substitut 6   |               | LBD    | 780<br>2702               | Met ⇒ Ile<br>ATG ⇒ ATA       |               |               |                                  |             | A brother to mutation 0305                       | Male              | Ambiguous             | pos               | Rodien et al; J Clin Endo & Metab 81: 2904-2908, 1996        |
| 0305        | CAIS            | Substitut 6   |               | LBD    | 780<br>2702               | Met ⇒ Ile<br>ATG ⇒ ATA       |               |               |                                  |             | 2 sisters to mutation 0192                       | Female            | Normal                | pos               | Rodien et al; J Clin Endo & Metab 81: 2904-2908, 1996        |
| 0193        | CAIS            | Substitut 6   |               | LBD    | 780<br>2702               | Met ⇒ Ile<br>ATG ⇒ ATA       |               |               |                                  |             |  | Female            | Normal                |                   | Jakubiczka et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997              |
| 0464        | CAIS            | Substitut 6   |               | LBD    | 780<br>2702               | Met ⇒ Ile<br>ATG ⇒ ATA       |               |               | low                              | high        |  | Female            | Normal                |                   | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000     |
| 0194        | Prostate cancer | Substitut 6   |               | LBD    | 782<br>2707               | Ser ⇒ Asn<br>AGC ⇒ AAC       |               |               |                                  |             | Somatic mutation                                 | Male              | Normal                |                   | Tilley et al; 2: Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996       |
| 0383        | CAIS            | Substitut 6   | *             | LBD    | 784<br>2713               | Cys ⇒ Tyr<br>TGT ⇒ TAT       |               |               | zero                             |             | No transactivation capacity                      | Female            | Normal                |                   | Giwerzman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998           |
| 0195        | CAIS            | Substitut 6   | *             | LBD    | 786<br>2718               | Arg ⇒ Stop<br>CGA ⇒ TGA      |               |               | zero                             |             |  | Female            | Normal                |                   | Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992                     |
| 0557        | CAIS            | Substitut 6   | *             | LBD    | 786<br>2718               | Arg ⇒ Stop<br>CGA ⇒ TGA      |               |               |                                  |             |  | Female            | Normal                |                   | Ignacak et al; J Appl Genet 43: 109-114, 2002                |
| 0196        | CAIS            | Substitut 6   | *             | LBD    | 787<br>2721               | Met ⇒ Val<br>ATG ⇒ GTG       |               |               | zero                             |             |  | Female            | Normal                | pos               | Nakao et al; J Clin Endocrinol Metab, 74:1152, 1992          |
| 0406        | MAIS            | Substitut 6   |               | LBD    | 788<br>2726               | Arg ⇒ Ser<br>AGG ⇒ AGT       | 24            | 23            | normal                           | normal high | * Gynocomastic and infertility                   | Male              | Ambiguous             | pos               | Lumroso et al 81st. US endo Soc Meetings Abstr. P3-288, 1999 |

| Pathogenicity |                 |              | Exon 1 tracts |      |      | Androgen Binding Thermolabile |       |      | Sex of External |          |         | Family history   |         |   |
|---------------|-----------------|--------------|---------------|------|------|-------------------------------|-------|------|-----------------|----------|---------|------------------|---------|---|
| Accession #   | Mutation        | CpG Position | Change        | Poly | Poly | Gln #                         | Gly # | Bmax | Kd              | Comments | rearing | Genitalia        | history | Reference   |
| Phenotype     | type            | Domain       | Base          | Base | Base |                               |       |      |                 |          |         |                  |         |   |
| 0197          | MAIS            | Substituit 6 | LBD           | *    | 790  | Leu ⇒ Phe<br>CTC ⇒ TTC        |       |      | normal low      | *        | Male    | Near-normal male |         | Tsukada et al; J Clin Endocrinol Metab, 79:1202, 1994       |
| 0198          | MAIS            | Substituit 6 | LBD           |      | 2730 | Glu ⇒ Asp<br>GAG ⇒ GAC        |       |      | normal normal   |          | Male    | Normal           |         | Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992                    |
| 0397          | Normal          | Substituit 6 | LBD           |      | 793  | Glu ⇒ Asp<br>GAG ⇒ GAC        |       |      |                 |          | Male    | Normal           |         | Macke et al; Am J Human Genetics 53: 844-852, 1993          |
| 0199          | CAIS            | Substituit 6 | LBD           |      | 794  | Phe ⇒ Ser<br>TTT ⇒ TCT        |       |      |                 |          | Female  | Normal           |         | Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996              |
| 0200          | CAIS            | Substituit 6 | LBD           |      | 794  | Phe ⇒ Ser<br>TTT ⇒ TCT        |       |      |                 |          | Female  | Normal           |         | Jakubiczka et al Human Mutation 9: 57-61, 1997              |
| 0201          | CAIS            | Substituit 6 | LBD           | *    | 796  | Trp ⇒ Stop<br>TGG ⇒ TGA       |       |      | v low           |          | Female  | Normal           |         | Marcelli at al; J Clin Invest 85: 1522, 1990                |
| 0202          | PAIS            | Substituit 6 | LBD           | *    | 798  | Gln ⇒ Glu<br>CAA ⇒ GAA        |       |      | normal normal   | *        | Female  | Ambiguous        |         | Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996                |
| 0203          | PAIS            | Substituit 6 | LBD           |      | 798  | Gln ⇒ Glu<br>CAA ⇒ GAA        |       |      | normal normal   |          |         |                  |         | Quigley et al; Endocrine Reviews 16: 271, 1995              |
| 0204          | PAIS            | Substituit 6 | LBD           |      | 798  | Gln ⇒ Glu<br>CAA ⇒ GAA        |       |      |                 |          | Female  | Ambiguous        |         | Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996              |
| 0205          | Prostate cancer | Substituit 6 | LBD           |      | 798  | Gln ⇒ Glu<br>CAA ⇒ GAA        |       |      |                 |          | Male    | Normal           |         | Evans et al; Prostate 28: 162-171, 1996                     |
| 0399          | Prostate cancer | Substituit 6 | LBD           |      | 798  | Gln ⇒ Glu<br>CAA ⇒ GAA        |       |      |                 |          | Male    | Normal           |         | Castagnaro et al; Verh. Dtsch. Ges. Path. 77: 119-123, 1993 |
| 0340          | MAIS            | Substituit 6 | LBD           | *    | 798  | Gln ⇒ Glu<br>CAA ⇒ GAA        |       |      | normal          |          | Male    | Normal           |         | Hjort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000  |
| 0381          | MAIS            | Substituit 6 | LBD           | *    | 798  | Gln ⇒ Glu<br>CAA ⇒ GAA        |       |      | normal          |          | Male    | Normal           |         | Wang et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 4303-4309, 1998   |

| Accession # | Phenotype | Pathogenicity |      | Mutation type | Exon | CpG proven | Position  | Change     | Exon 1 tracts |            | Androgen Binding |      | Comments   | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------|---------------|------|---------------|------|------------|-----------|------------|---------------|------------|------------------|------|--|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |           | Domain        | spot | Amino acid    | Base | Base       | Base      | Base       | Gln #         | Poly Gly # | Bmax             | Kd   |  |                |                    |                |  |
| 0542        | CAIS      | Deletion      | 6    | LBD           | 800  | 2762       | Thr ⇒ Thr | ACAC ⇒ ACC |               |            |                  |      | Single nt. deletion causing frameshift & stop in codon 807   | Female         | Normal             |                | Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001 |
| 0521        | PAIS      | Substitut     | 6    | LBD           | 802  | 2767       | Gln ⇒ Arg | CGG ⇒ CGG  |               |            |                  |      |  |                |                    |                | Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001                   |
| 0498        | CAIS      | Substitut     | 6    | LBD           | 803  | 2769       | Glu ⇒ Lys | GAA ⇒ AAA  |               |            | zero             | zero |  | Female         | Normal             | pos            | Sawai et al; J Hum Genet 45: 342-345, 2000                   |
| 0206        | PAIS      | Substitut     | 6    | LBD           | 806  | 2779       | Cys ⇒ Tyr | TGC ⇒ TAC  |               |            |                  |      |  |                |                    |                | Brown et al; Eur J Pediatr 152: (Suppl 2) S62, 1993          |
| 0207        | CAIS      | Substitut     | 6    | LBD           | 807  | 2781       | Met ⇒ Val | ATG ⇒ GTG  |               |            | low              |      |  | Female         | Normal             |                | Morono et al; Human Mutation 6: 152-162, 1995                |
| 0208        | CAIS      | Substitut     | 6    | LBD           | 807  | 2782       | Met ⇒ Arg | ATG ⇒ AGG  |               |            | zero             |      |  | Female         | Normal             |                | Adeyemo et al; Hum Mol Genet, 2:1809, 1993                   |
| 0428        | PAIS      | Substitut     | 6    | LBD           | 807  | 2782       | Met ⇒ Thr | ATG ⇒ ACG  |               |            | low              |      | Treatment with topical DHT restored male genital development | Female         | Ambiguous          |                | Ong et al; Lancet 354: 1444-1445, 1999                       |
| 0403        | PAIS      | Substitut     | 6    | LBD           | 812  | 2796       | Leu ⇒ Phe | CTC ⇒ TTC  |               |            |                  |      |  | Female         | Normal             |                | Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999       |
| 0209        | PAIS      | Substitut     | 6    | LBD           | 814  | 2803       | Ser ⇒ Asn | AGC ⇒ AAC  | 20            |            | normal           |      | Hormone binding specificity altered.                         | Female         | Ambiguous          |                | Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992                     |
| 0210        | MAIS      | Substitut     | 6    | LBD           | 814  | 2803       | Ser ⇒ Asn | AGC ⇒ AAC  | 20            |            | normal           |      | Hormone binding specificity altered                          | Male           | Normal             | pos            | Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992                     |
| 0501        | CAIS      | Substitut     | 7    | LBD           | 819  | 2818       | Asp ⇒ Gln | GAT ⇒ GGT  |               |            |                  |      |  | Female         | Normal             |                | Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 2000           |
| 0211        | CAIS      | Substitut     | 7    | LBD           | 820  | 2821       | Gly ⇒ Ala | GGG ⇒ GCG  |               |            | normal high      |      | * Also Leu 257 Pro, enhances thermolability                  | Female         | Ambiguous          | neg            | Tanaka et al; Gynecological Endo. 12: 75-82, 1998            |
| 0212        | PAIS      | Substitut     | 7    | LBD           | 821  | 2823       | Leu ⇒ Val | CTG ⇒ GTG  | 24            | 23         | normal normal    |      |  | Female         |                    |                | Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992                     |

| Accession # | Phenotype | Mutation type | Pathogenicity |      | Exon 1 tracts | Change     | Androgen Binding |            | Comments  | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------|---------------|---------------|------|---------------|------------|------------------|------------|---|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |           |               | proven        | Exon | spot          | Position   | Base             | Amino acid |   |                |                    |                |  |
|             |           |               | Domain        | Exon | Base          | Base       | Base             | Base       |   |                |                    |                |  |
| 0513        | MAIS      | Substitut 7   | LBD           | *    | 824           | Gln ⇒ Lys  | CAA ⇒ AAA        |            | Gynocomastia-normal fertility -related to 514 abnormal Bmax DHT | Male           | Normal             | pos            | Giwerzman et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2253-2259, 2000 |
| 0514        | MAIS      | Substitut 7   | LBD           | *    | 824           | Gln ⇒ Lys  | CAA ⇒ AAA        |            | Gynocomastia-normal fertility -related to 513 abnormal Bmax DHT | Male           | Normal             | pos            | Giwerzman et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2253-2259, 2000 |
| 0537        | CAIS      | Substitut 7   | LBD           |      | 827           | Phe ⇒ Val  | TTT ⇒ GTT        |            |   | Female         | Normal             |                | Chavez et al; J Hum Genet 46: 560-565, 2001                    |
| 0522        | CAIS      | Substitut 7   | LBD           |      | 830           | Leu ⇒ Val  | CTT ⇒ GTT        |            |   | Female         | Normal             |                | Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001                     |
| 0213        | CAIS      | Substitut 7   | LBD           | *    | 831           | Arg ⇒ Stop | CGA ⇒ TGA        | zero       |   | Female         | Normal             | pos            | DeBellis et al; Mol Endocrinol 6: 1909-20, 1992                |
| 0214        | CAIS      | Substitut 7   | LBD           | *    | 831           | Arg ⇒ Stop | CGA ⇒ TGA        | zero       |   | Female         | Normal             |                | Tincello et al; J Endocrinol 132 Suppl, Abstr 87, 1992         |
| 0215        | CAIS      | Substitut 7   | LBD           | *    | 831           | Arg ⇒ Stop | CGA ⇒ TGA        | zero       |   | Female         | Normal             |                | Ris-Stalpers et al; 74th Endo Soc Meeting, 1992                |
| 0384        | CAIS      | Substitut 7   | LBD           | *    | 831           | Arg ⇒ Stop | CGA ⇒ TGA        |            |   | Female         | Normal             |                | Giwerzman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998             |
| 0465        | CAIS      | Substitut 7   | LBD           | *    | 831           | Arg ⇒ Stop | CGA ⇒ TGA        |            |   | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000       |
| 0500        | CAIS      | Substitut 7   | LBD           | *    | 831           | Arg ⇒ Stop | CGA ⇒ TGA        |            |   | Female         | Normal             |                | Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 2000             |
| 0515        | CAIS      | Substitut 7   | LBD           | *    | 831           | Arg ⇒ Stop | CGA ⇒ TGA        |            | Harmatoma found in pubertal patient                             | Female         | Normal             |                | Chen et al; Fertility & Sterility 74: 182-183, 2000            |
| 0466        | CAIS      | Substitut 7   | LBD           | *    | 831           | Arg ⇒ Gln  | CGA ⇒ CAA        |            |   | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000       |
| 0499        | CAIS      | Substitut 7   | LBD           | *    | 831           | Arg ⇒ Gln  | CGA ⇒ CAA        |            |   | Female         | Normal             |                | Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 2000             |

| Accession # | Phenotype | Mutation type | Pathogenicity |      | Exon 1 tracts | Change    |            | Poly Gly # | Androgen Binding Thermolabile |             | Comments   | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------|---------------|---------------|------|---------------|-----------|------------|------------|-------------------------------|-------------|--|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |           |               | proven        | Exon | Change        | Position  | Amino acid | Base       | spot                          | Base        | Exon 1 tracts                                    | Exon 1 tracts  | Exon 1 tracts      | Exon 1 tracts  | Exon 1 tracts  |
|             |           |               |               |      |               |           |            |            |                               |             |  |                |                    |                |  |
| 0216        | CAIS      | Substitut 7   | *             | 831  | Arg ⇒ Gln     | CGA ⇒ CAA | 2854       | 2854       | 19                            | low         | Found in two unrelated families                  | Female         | Normal             | pos            | Brown et al; Mol Endocrinol, 4:1759-72, 1990           |
| 0217        | CAIS      | Substitut 7   | *             | 831  | Arg ⇒ Gln     | CGA ⇒ CAA | 2854       | 2854       | 19                            | zero        | Found in two unrelated families                  | Female         | Normal             | pos            | McPhaul et al; J Clin Inv, 90: 2097, 1992              |
| 0404        | CAIS      | Substitut 7   | *             | 831  | Arg ⇒ Gln     | CGA ⇒ CAA | 2854       | 2854       | 19                            | zero        | Found in two unrelated families                  | Female         | Normal             | pos            | Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999 |
| 0524        | CAIS      | Substitut 7   | *             | 831  | Arg ⇒ Gln     | CGA ⇒ CAA | 2854       | 2854       | 19                            | zero        | Sertoli cell carcinoma                           | Female         | Normal             | pos            | Ko et al. Int. J. Gynecol. Pathol. 20: 196-199, 2001   |
| 0218        | CAIS      | Substitut 7   | *             | 831  | Arg ⇒ Leu     | CGA ⇒ CTA | 2854       | 2854       | 19                            | zero        | Found in two unrelated families                  | Female         | Normal             | pos            | Shkolny et al; Human Mol Genetics 4: 515-521, 1995     |
| 0307        | CAIS      | Substitut 7   | *             | 831  | Arg ⇒ Leu     | CGA ⇒ CTA | 2854       | 2854       | 16                            | zero        | Found in two unrelated families                  | Female         | Normal             | pos            | Shkolny et al; Human Mol Genetics 4: 515-521, 1995     |
| 0219        | CAIS      | Substitut 7   | *             | 834  | Tyr ⇒ Cys     | TAC ⇒ TGC | 2863       | 2863       | 16                            | zero        | Found in two unrelated families                  | Female         | Normal             | pos            | Wilson et al; J Clin Endocrinol Metab, 75:1474-8, 1992 |
| 0392        | PAIS      | Substitut 7   | *             | 838  | Leu ⇒ Leu     | CTC ⇒ CTI | 2876       | 2876       | 16                            | zero        | Hypospadias and cryptorchidism - silent mutation | Male           | Ambiguous          | pos            | Nordenskjold et al Urological Res, 27: 49-55, 1999     |
| 0415        | PAIS      | Substitut 7   | *             | 840  | Arg ⇒ Ser     | CGT ⇒ AGT | 2880       | 2880       | 16                            | normal high | Found in two unrelated individuals.              | Male           | Ambiguous          | pos            | Melo et al; Hum Mutat. 14: 353, 1999                   |
| 0220        | PAIS      | Substitut 7   | *             | 840  | Arg ⇒ Cys     | CGT ⇒ TGT | 2880       | 2880       | 16                            | normal high | Found in two unrelated individuals.              | Male           | Ambiguous          | pos            | Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994             |
| 0221        | PAIS      | Substitut 7   | *             | 840  | Arg ⇒ Cys     | CGT ⇒ TGT | 2880       | 2880       | 16                            | low high    | Found in two unrelated individuals.              | Female         | Ambiguous          | pos            | McPhaul et al; J Clin Inv, 90: 2097, 1992              |
| 0222        | PAIS      | Substitut 7   | *             | 840  | Arg ⇒ Cys     | CGT ⇒ TGT | 2880       | 2880       | 16                            | normal high | Sibling of 0308                                  | Female         | Ambiguous          | pos            | Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996           |
| 0308        | PAIS      | Substitut 7   | *             | 840  | Arg ⇒ Cys     | CGT ⇒ TGT | 2880       | 2880       | 16                            | normal high | Sibling of 0222                                  | Male           | Ambiguous          | pos            | Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996           |

| Accession # | Phenotype | Mutation type | Pathogenicity |          | Gln #      | Poly Gly #             | Exon 1 tracts | Androgen Binding |             |              | Comments  | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------|---------------|---------------|----------|------------|------------------------|---------------|------------------|-------------|--------------|---|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |           |               | proven        | Position | Change     |                        |               |                  |             |              |   |                |                    |                |  |
|             |           |               | Exon Domain   | hot spot | Amino acid | Base                   |               | Bmax             | Kd          | Thermolabile |   |                |                    |                |  |
| 0387 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ Cys<br>CGT ⇒ TGT | 19            |                  | low         | high         | Transcriptional activity only at high conc of androgen          |                |                    |                | Georget et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 3597-3603, 1998 |
| 0385 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ Gly<br>CGT ⇒ GGT |               |                  |             |              | Reduced transactivation   |                |                    |                | Giwerman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998            |
| 0337 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT | 18            |                  | normal high | high         | *   | Female         | Ambiguous          | pos            | Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994                   |
| 0224 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT | 24            |                  | normal high | high         | *   | Female         | Ambiguous          | pos            | Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994                   |
| 0225 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT |               |                  | high        |              | Found in two unrelated families                                 | Female         | Ambiguous          | pos in 1 fam   | Hjort et al; J Clin Endocrinol Metab, 77:262-266, 1993       |
| 0226 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT |               | zero             |             |              |   |                |                    |                | McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992                     |
| 0227 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT |               | normal normal    |             |              | * In same fam. persons raised as males with ambiguous genitalia | Female         | Ambiguous          | pos            | Imasaki et al; Eur J Endocrinol, 130: 569-574, 1994          |
| 0228 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT |               | low              |             |              |   |                |                    |                | Lumbroso et al; Eur J Endocrinol 130: 327, 1994              |
| 0229 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT |               | low              |             |              |   |                |                    |                | Imai et al; Annals of Clinical Biochem, 32: 482-486, 1995    |
| 0230 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT |               |                  |             |              |   |                |                    |                | Ghirri & Brown; Pediatr Res 33: Abstr.95, 1993               |
| 0231 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT |               | low              | high        | high         |   |                |                    |                | Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994            |
| 0232 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT |               | normal high      |             |              | *   | Female         | Ambiguous          | pos            | Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996        |
| 0223 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *        | 840        | Arg ⇒ His<br>CGT ⇒ CAT |               | low              | high        |              |   | Female         | Ambiguous          |                | De Bellis et al; J Clin Endocrinol Metab, 78:513, 1994       |

| Accession # | Phenotype          | Mutation type | Pathogenicity            |     | QpG Position<br>spot Base | Change<br>Amino acid<br>Base | Exon 1 tracts |               | Poly<br>Gln # | Poly<br>Gly # | Androgen Binding<br>Thermolabile |      | Comments | Sex of<br>rearing | External<br>Genitalia | Family<br>history | Reference   |
|-------------|--------------------|---------------|--------------------------|-----|---------------------------|------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|------|----------|-------------------|-----------------------|-------------------|---|
|             |                    |               | proven<br>Exon<br>Domain | hot |                           |                              | Base          | Poly<br>Gln # |               |               | Bmax                             | Kd   |          |                   |                       |                   |   |
| 0233        | PAIS               | Substitut 7   | LBD                      |     | 841                       | Ile ⇒ Ser<br>ATC ⇒ AGC       |               |               |               |               |                                  |      |          | Female            | Ambiguous             |                   | Hior et al; Am J Med<br>Genet. 63: 218-222,<br>1996             |
| 0234        | CAIS               | Substitut 7   | LBD                      |     | 2884                      | Ile ⇒ Thr<br>ATT ⇒ ACT       |               |               |               |               |                                  |      |          | Female            | Normal                | pos               | Hior et al; J Clin<br>Endocrinol Metab,<br>77:262-266, 1993     |
| 0235        | PAIS               | Substitut 7   | LBD                      | *   | 842                       | Ile ⇒ Thr<br>ATT ⇒ ACT       |               |               |               |               | low                              | high | *        | Male              | Ambiguous             | pos               | Weidmann et al Clin<br>Endocrinology 45: 733 -<br>739, 1996     |
| 0494        | Prostate<br>cancer | Substitut 7   | LBD                      |     | 2887                      | Arg ⇒ Gly<br>AGA ⇒ GGA       |               |               |               |               |                                  |      |          | Male              | Normal                |                   | Marcelli et al; Cancer<br>Research 60: 944-949,<br>2000         |
| 0236        | CAIS               | Insertion 7   | LBD                      |     | 846                       | Asn ⇒ Lys<br>AAT ⇒ AAA T     |               |               |               |               | zero                             |      |          | Female            | Normal                |                   | Brinkmann et al; J<br>Steroid Biochem Mol<br>Biol 53: 443, 1995 |
| 0467        | CAIS               | Insertion 7   | LBD                      |     | 2906                      | Asn ⇒ Lys<br>AAT ⇒ AAA T     |               |               |               |               | zero                             |      |          | Female            | Normal                |                   | Ahmed et al; J Clin<br>Endocrinol & Metab 85:<br>658-665, 2000  |
| 0237        | CAIS               | Substitut 7   | LBD                      |     | 848                       | Ser ⇒ Stop<br>TCA ⇒ TGA      |               |               |               |               | zero                             |      |          | Female            | Normal                |                   | Wilson et al; J Clin<br>Endocrinol Metab,<br>75:1474-8, 1992    |
| 0238        | CAIS               | Substitut 7   | LBD                      |     | 2920                      | Ser ⇒ Stop<br>TCA ⇒ TGA      |               |               |               |               | zero                             |      |          | Female            | Normal                |                   | Jakubiczka et al; Human<br>Mutation 9: 57-61, 1997              |
| 0239        | PAIS               | Substitut 7   | LBD                      |     | 853                       | Arg ⇒ Lys<br>AGA ⇒ AAA       |               |               |               |               | low                              |      | *        |                   |                       |                   | McPhaul et al; J Clin<br>Inv, 90:2097, 1992                     |
| 0240        | CAIS               | Substitut 7   | LBD                      | *   | 2923                      | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |               |               |               |               | zero                             |      |          | Female            | Normal                |                   | DeBellis et al; Mol<br>Endocrinol 6:1909-20,<br>1992            |
| 0241        | CAIS               | Substitut 7   | LBD                      | *   | 2925                      | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |               |               |               |               |                                  |      |          | Female            | Normal                |                   | Tincello et al; J<br>Endocrinol 132 Suppl,<br>Abstr 87, 1992    |
| 0242        | CAIS               | Substitut 7   | LBD                      | *   | 2925                      | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |               |               |               |               | zero                             |      |          | Female            | Normal                |                   | McPhaul et al; J Clin<br>Inv, 90:2097, 1992                     |
| 0243        | CAIS               | Substitut 7   | LBD                      | *   | 2925                      | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |               |               |               |               |                                  |      |          | Female            | Normal                |                   | Loboccaro et al; Pediat<br>Res 33: Abstr 115, 1993              |



| Accession # | Phenotype | Mutation type | Pathogenicity      |   | Exon 1 tracts                | Androgen Binding Thermolabile |            | Comments    | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------|---------------|--------------------|---|------------------------------|-------------------------------|------------|-------------|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |           |               | proven Exon Domain | CpG Position<br>hot Amino acid<br>spot Base | Change<br>Amino acid<br>Base | Gln #                         | Poly Gly # |             |                |                    |                |  |
| 0244        | CAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |                               |            | low         | Female         | Normal             | pos            | Morono et al; Human Mutation 6: 152-162. 1995                |
| 0245        | CAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |                               |            | zero        | Female         | Normal             |                | Sultan et al; J Steroid Biochem & Mol Biol. 40: 519, 1993    |
| 0246        | CAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |                               |            |             | Female         | Normal             |                | Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol. 53: 443, 1995 |
| 0247        | CAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |                               |            |             | Female         | Normal             |                | Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996               |
| 0248        | CAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |                               |            | v low       | Female         | Normal             | pos            | Malmgren et al; Clin Genet. 50: 202-205, 1996                |
| 0320        | CAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |                               |            |             | Female         | Normal             |                | Komori et al; J Obstetrics & Gynecol. Res. 23: 277-81, 1997  |
| 0468        | CAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |                               |            | zero        | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000     |
| 0469        | CAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |                               |            | normal high | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000     |
| 0527        | CAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ Cys<br>CGC ⇒ TGC       |                               |            | v low       | Female         | Normal             |                | Elhaji et al. 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-37, 2001    |
| 0528        | PAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ His<br>CGC ⇒ CAC       |                               |            | normal high | Male           | Ambiguous          |                | Elhaji et al. 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-37, 2001    |
| 0251        | PAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ His<br>CGC ⇒ CAC       |                               |            | normal high |                |                    |                | Chang et al; 73rd Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991           |
| 0252        | PAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ His<br>CGC ⇒ CAC       |                               |            | normal high | Male           | Ambiguous          | pos            | Batch et al; Hum Mol Genet. 1: 497, 1992                     |
| 0253        | PAIS      | Substitut 7   | LBD                | * 855                                       | Arg ⇒ His<br>CGC ⇒ CAC       |                               |            |             | Male           | Ambiguous          |                | Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222. 1996               |

| Accession # | Phenotype | Mutation type | Pathogenicity |              | Exon 1 tracts | Androgen Binding |            | Comments | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------|---------------|---------------|--------------|---------------|------------------|------------|----------|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |           |               | proven        | CpG Position | Change        | Base             | Amino acid |          |                |                    |                |  |
|             |           |               | Exon          | spot         | Base          | Base             | Poly       |          |                |                    |                |  |
|             |           |               | Domain        |              |               |                  | Gln #      | Bmax     | Kd             |                    |                |  |
| 0254 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *            | 855           | Arg ⇒ His        |            | zero     |                | Ambiguous          | pos            | Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996      |
| 0255 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *            | 855           | Arg ⇒ His        |            | low      | high           | Ambiguous          |                | Marcelli et al; J Clin Invest, 94:1642-1650, 1994          |
| 0301 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *            | 855           | Arg ⇒ His        | 14         |          |                | Ambiguous          | pos            | Boehmer et al; Am J Hum Genetics 60: 1003-6, 1997          |
| 0250 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *            | 855           | Arg ⇒ His        |            | zero     |                | Ambiguous          |                | Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996      |
| 0302 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *            | 855           | Arg ⇒ His        | 14         |          |                | Ambiguous          | pos            | Boehmer et al; Am J Hum Genetics 60: 1003-6, 1997          |
| 0249 CAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *            | 855           | Arg ⇒ His        |            | low      |                | Normal             |                | McPhaul et al; J Clin Invest. 90: 2097, 1992               |
| 0344 PAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *            | 855           | Arg ⇒ His        |            |          |                |                    |                | Melo et al; 80th US Endo Soc Meetings Abstr P2-44, 1998    |
| 0470 CAIS   | Substitut | 7             | LBD           |              | 856           | Phe ⇒ Leu        |            |          |                | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000   |
| 0356 CAIS   | Substitut | 7             | LBD           |              | 857           | Tyr ⇒ Stop       |            |          |                | Normal             | neg            | Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998               |
| 0256 CAIS   | Substitut | 7             | LBD           |              | 863           | Leu ⇒ Arg        |            |          |                | Normal             |                | Brown et al; Eur J Pediatr 152: (Suppl 2) S62, 1993        |
| 0257 CAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *            | 864           | Asp ⇒ Asn        |            | low      |                | Normal             |                | Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997 |
| 0471 CAIS   | Substitut | 7             | LBD           |              | 864           | Asp ⇒ Asn        |            |          |                | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000   |
| 0258 CAIS   | Substitut | 7             | LBD           | *            | 864           | Asp ⇒ Gly        |            | zero     |                | Normal             |                | DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992            |

| Accession # | Phenotype | Pathogenicity |      | Mutation type | Substituted | Exon  | Proven     | O <sub>6</sub> G Position | Change                 | Exon 1 tracts |          | Androgen Binding |   | Comments   | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference   |
|-------------|-----------|---------------|------|---------------|-------------|-------|------------|---------------------------|------------------------|---------------|----------|------------------|---|--|----------------|--------------------|----------------|---|
|             |           | Domain        | spot | Amino acid    | Base        | Gln # | Poly Gly # | Bmax                      | K <sub>d</sub>         | Thermolabile  | Comments |                  |   |  |                |                    |                |   |
| 0472        | CAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 864         | 2953  |            |                           | Asp ⇒ Gly<br>GAC ⇒ GGC |               |          | zero             |   |  | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000  |
| 0486        | CAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 865         | 2955  |            |                           | Ser ⇒ Pro<br>TCC ⇒ CCC |               |          |                  |   |  | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000  |
| 0560        | CAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 865         | 2955  |            |                           | Ser ⇒ Pro<br>TCC ⇒ CCC |               |          |                  |   | de novo mut. also Phe868Leu mut - no effect horm binding | Female         | Normal             | pos            | Mongan et al; J Clin Endocrinol Metab 87: 1057-1061, 2002 |
| 0259        | PAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 866         | 2958  |            | 21                        | Val ⇒ Leu<br>GTG ⇒ TTG |               |          | normal high      |   |  | Male           | Ambiguous          | pos            | Saunders et al; Clin Endocrinol 37: 214, 1992             |
| 0345        | PAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 866         | 2958  |            | 25                        | Val ⇒ Leu<br>GTG ⇒ TTG |               |          | normal high      |   |  | Male           | Ambiguous          |                | Saunders et al; Clin Endocrinol, 37:214, 1992             |
| 0260        | PAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 866         | 2958  | *          |                           | Val ⇒ Leu<br>GTG ⇒ TTG |               |          | normal high      |   |  | Male           | Ambiguous          | pos            | Kazemi-Esfarjani et al; Mol Endocrinol, 7:37-46, 1993     |
| 0261        | PAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 866         | 2958  |            |                           | Val ⇒ Leu<br>GTG ⇒ TTG |               |          | high             |   |  | Male           | Ambiguous          | pos            | Hjort et al; J Clin Endocrinol Metab, 77:262-266, 1993    |
| 0262        | PAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 866         | 2958  | *          |                           | Val ⇒ Leu<br>GTG ⇒     |               |          | zero             |   |  |                |                    |                | Merkabi et al; 75th US Endo Soc Meeting Abstr 602, 1993   |
| 0263        | CAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 866         | 2958  | *          | 16                        | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG |               |          | normal high      |   |  | Female         | Normal             |                | Kazemi-Esfarjani et al; Mol Endocrinol, 7:37-46, 1993     |
| 0264        | CAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 866         | 2958  | *          |                           | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG |               |          | normal high      |   |  | Female         | Normal             |                | Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733 - 739, 1996   |
| 0265        | CAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 866         | 2958  | *          |                           | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG |               |          | normal high      | * |  | Female         | Normal             |                | Lubahn et al; Proc Natl Acad Sci. 86: 9534, 1989          |
| 0266        | PAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 866         | 2958  | *          |                           | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG |               |          |                  | * |  |                |                    |                | McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992                  |
| 0267        | PAIS      | Substituted   | 7    | LBD           | 866         | 2958  | *          |                           | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG |               |          | high             | * | de novo mutation - mosaic 2 functionally diff AR's       | Female         | Ambiguous          | neg            | Hjort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998             |

| Accession # | Phenotype       | Mutation type | Pathogenicity proven Exon Domain | CpG Position hot Amino acid spot Base | Change Amino acid Base | Exon 1 tracts |            |                    | Androgen Binding Thermolabile |   | Comments  | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------------|---------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|---------------|------------|--------------------|-------------------------------|---|---|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |                 |               |                                  |                                       |                        | Poly Gln #    | Poly Gly # | B <sub>max</sub>   | K <sub>d</sub>                | k |   |                |                    |                |  |
| 0373        | Prostate cancer | Substitut 7   | LBD                              | * 866 2958                            | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG |               |            |                    |                               |   | Somatic mutation                                | Male           | Normal             |                | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995       |
| 0473        | CAIS            | Substitut 7   | LBD                              | * 866 2958                            | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG |               |            |                    |                               |   |   | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000   |
| 0474        | CAIS            | Substitut 7   | LBD                              | * 866 2958                            | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG |               |            | zero               |                               |   |   | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000   |
| 0475        | CAIS            | Substitut 7   | LBD                              | * 866 2958                            | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG |               |            | zero               |                               |   |   | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000   |
| 0268        | CAIS            | Substitut 7   | LBD                              | 866 2959                              | Val ⇒ Glu<br>GTG ⇒ GAG |               |            |                    |                               |   |   | Female         | Normal             |                | McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992                   |
| 0269        | PAIS            | Substitut 8   | LBD                              | * 869 2969                            | Ile ⇒ Met<br>ATT ⇒ ATG |               |            | normal high        |                               |   | * Hypospadias                                   | Male           | Ambiguous          | pos            | Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996               |
| 0270        | PAIS            | Substitut 8   | LBD                              | * 870 2971                            | Ala ⇒ Val<br>GCG ⇒ GTG |               |            |                    |                               |   | Found in two unrelated families                 | Male           | Ambiguous          |                | Hjort et al; Eur J Pediatr, 153:317, 1994                  |
| 0315        | PAIS            | Substitut 8   | LBD                              | 870 2971                              | Ala ⇒ Gly<br>GCG ⇒ GGG |               |            |                    |                               |   | Severe hypospadias                              | Male           | Ambiguous          |                | Albers et al; J of Pediatrics 131: 388-392, 1997           |
| 0271        | PAIS            | Substitut 8   | LBD                              | * 870 2971                            | Ala ⇒ Gly<br>GCG ⇒ GGG |               |            |                    |                               |   | de novo mutation                                | Female         | Ambiguous          | neg            | Hjort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998              |
| 0562        | MAIS            | Substitut 8   | LBD                              | * 870 2971                            | Ala ⇒ Gly<br>GCG ⇒ GGG |               |            |                    |                               |   | bilateral gynecomastia                          | Male           | Normal             |                | Zenteno et al; Horm Res 57: 90-93, 2002                    |
| 0272        | MAIS            | Substitut 8   | LBD                              | * 871 2973                            | Arg ⇒ Gly<br>AGA ⇒ GGA | 26            | 24         | normal normal norm |                               |   |   | Male           | Normal             |                | Shkolny et al; J Clin Endocrinol & Metab 84: 805-810, 1999 |
| 0273        | Prostate cancer | Substitut 8   | LBD                              | 874 2982                              | His ⇒ Tyr<br>CAT ⇒ TAT |               |            |                    |                               |   | Som mut- stimulated by progesterone & oestrogen | Male           | Normal             |                | Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995       |
| 0274        | Prostate cancer | Substitut 8   | LBD                              | 874 2982                              | His ⇒ Tyr<br>CAT ⇒ TAT |               |            |                    |                               |   | Somatic mutation                                | Male           | Normal             |                | Tan et al; J of Urology 155: 340A, 1996                    |

| Accession # |                 | Mutation type |   | Pathogenicity proven Exon Domain |   | QpG Position hot Amino acid spot Base |      | Change Amino acid Base  |  | Exon 1 tracts Poly Gln # Poly Gly # |    | Androgen Binding Thermolabile K <sub>d</sub> Bmax |  | Comments   |  | Sex of External rearing Genitalia |           | Family history |  | Reference  |  |
|-------------|-----------------|---------------|---|----------------------------------|---|---------------------------------------|------|-------------------------|--|-------------------------------------|----|---|--|--|--|-----------------------------------|-----------|----------------|--|--|--|
|             |                 |               |   |                                  |   |                                       |      |                         |  |                                     |    |   |  |  |  |                                   |           |                |  |  |  |
| 0538        | CAIS            | Substituit    | 8 | LBD                              |   | 874                                   | 2983 | His ⇒ Arg<br>CAT ⇒ CGT  |  |                                     |    | zero  |  |  |  | Female                            | Normal    |                |  | Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001                       |  |
| 0275        | LNCaP mutation  | Substituit    | 8 | LBD                              |   | 877                                   | 2991 | Thr ⇒ Ala<br>ACT ⇒ GCT  |  |                                     |    |   |  | Altered binding specificity - somatic mutation                 |  | Male                              | Normal    |                |  | Veldscholte et al; Biochem Biophys Res Comm, 172:534, 1990         |  |
| 0276        | Prostate cancer | Substituit    | 8 | LBD                              |   | 877                                   | 2991 | Thr ⇒ Ala<br>ACT ⇒ GCT  |  |                                     |    |   |  | Somatic mutation 1/8 endocrine resistant therapy cases         |  | Male                              | Normal    |                |  | Suzuki et al; J Steroid Biochem Molec Biol 46:759, 1993            |  |
| 0277        | Prostate cancer | Substituit    | 8 | LBD                              |   | 877                                   | 2991 | Thr ⇒ Ala<br>ACT ⇒ GCT  |  |                                     |    |   |  | 6 out of 24 patients screened - somatic mutation               |  | Male                              | Normal    |                |  | Gaddipati et al; Cancer Res, 54: 2861-2864, 1994                   |  |
| 0278        | Prostate cancer | Substituit    | 8 | LBD                              |   | 877                                   | 2991 | Thr ⇒ Ala<br>ACT ⇒ GCT  |  |                                     |    |   |  | 3 out of 22 cases in metastatic tissue -somatic mutation       |  | Male                              | Normal    |                |  | Suzuki et al; Prostate 29: 153-158, 1996                           |  |
| 0279        | Prostate cancer | Substituit    | 8 | LBD                              |   | 877                                   | 2991 | Thr ⇒ Ala<br>ACT ⇒ GCT  |  |                                     |    |   |  | Somatic mutation in bone metastases of Prostate cancer         |  | Male                              | Normal    |                |  | Kleinerman et al; J of Urology 155: 624A, 1996                     |  |
| 0432        | Prostate cancer | Substituit    | 8 | LBD                              |   | 877                                   | 2991 | Thr ⇒ Ala<br>ACT ⇒ GCT  |  |                                     |    |   |  | Som mut found in 5 of 16 patients treated with flutamide       |  | Male                              | Normal    |                |  | Taplin et al; Cancer Research 59: 2511-2515 1999                   |  |
| 0280        | Prostate cancer | Substituit    | 8 | LBD                              | * | 877                                   | 2992 | Thr ⇒ Ser<br>ACT ⇒ AGT  |  |                                     |    |   |  | Som mut. in 86% of isolates .Stimulated by estrogen & progrest |  | Male                              | Normal    |                |  | Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995               |  |
| 0539        | PAIS            | Substituit    | 8 | LBD                              |   | 879                                   | 2997 | Asp ⇒ Tyr<br>GAC ⇒ TAC  |  |                                     |    | normal  |  |  |  | Male                              | Ambiguous |                |  | Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001                       |  |
| 0553        | Prostate cancer | Substituit    | 8 | LBD                              |   | 879                                   | 2998 | Asp ⇒ Gly<br>GAC ⇒ GCC  |  |                                     |    |   |  | Treated with bicalutamide - somatic mutation                   |  | Male                              | Normal    |                |  | Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr 1738, 2001               |  |
| 0281        | CAIS            | Substituit    | 8 | LBD                              |   | 881                                   | 3003 | Leu ⇒ Val<br>CTA ⇒ GTA  |  |                                     |    |   |  | Somatic instability in polyglutamine tract                     |  | Female                            | Normal    | pos            |  | Davies et al; Clinical Endocrinology 43: 69-77, 1995               |  |
| 0282        | CAIS            | Substituit    | 8 | LBD                              |   | 883                                   | 3009 | Lys ⇒ Stop<br>AAG ⇒ TAG |  |                                     |    | zero  |  |  |  | Female                            | Normal    | pos            |  | Trifiro et al; Am J Med Genet, 40:493, 1991                        |  |
| 0283        | MAIS            | Substituit    | 8 | LBD                              | * | 886                                   | 3018 | Met ⇒ Val<br>ATG ⇒ GTG  |  | 23                                  | 23 | normal  |  | Oligospermia-50% red. in transactivation                       |  | Male                              | Normal    |                |  | Yong et al; 46th Am Soc Hum Genetics meetings Abstr 217, A43, 1996 |  |

| Accession # | Phenotype       | Mutation type        | Pathogenicity proven | CpG Exon | Position | Change    | Exon 1 tracts |            |      | Androgen Binding |           |        | Comments | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------------|----------------------|----------------------|----------|----------|-----------|---------------|------------|------|------------------|-----------|--------|----------|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |                 |                      |                      |          |          |           | hot spot      | Amino acid | Base | Met ⇒ Val        | ATG ⇒ GTG | 21     | 24       | Poly Gly #     | Bmax               | Kd             | Thermolabile   |
| 0309        | MAIS            | Substitut 8          | *                    | 886      | 3018     | Met ⇒ Val | *             | ATG ⇒ GTG  |      |                  |           | normal | normal   |                |                    |                | Yong et al; 46th Am Soc Hum Genetics meetings Abstr 217, A43, 1996 |
| 0533        | PAIS            | Substitut 8 / Splice | *                    | 888      | 3026     | Ser ⇒ Ser | *             | AGC ⇒ AGT  |      |                  |           | v low  | normal   | 21             | 24                 |                | Hellwinkel et al. J Clin Endocrinol & Metab 86: 2569-2575, 2001    |
| 0540        | PAIS            | Substitut 8 / Splice | *                    | 888      | 3026     | Ser ⇒ Ser | *             | AGC ⇒ AGT  |      |                  |           | normal |          |                |                    |                | Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001                       |
| 0476        | CAIS            | Substitut 8          | *                    | 889      | 3027     | Val ⇒ Met | *             | GTG ⇒ ATG  |      |                  |           | low    | normal   |                |                    |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000           |
| 0284        | CAIS            | Substitut 8          | *                    | 889      | 3027     | Val ⇒ Met | *             | GTG ⇒ ATG  |      |                  |           | zero   |          |                |                    |                | Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992                           |
| 0285        | PAIS            | Substitut 8          | *                    | 889      | 3027     | Val ⇒ Met | *             | GTG ⇒ ATG  |      |                  |           | low    | normal   |                |                    |                | De Bellis et al; J Clin Endocrinol Metab, 78:513, 1994             |
| 0321        | PAIS            | Substitut 8          | *                    | 889      | 3027     | Val ⇒ Met | *             | GTG ⇒ ATG  |      |                  |           |        |          |                |                    |                | Essawi et al; Disease Markers 13: 99-105, 1997                     |
| 0433        | Prostate cancer | Substitut 8          | *                    | 890      | 3030     | Asp ⇒ Asn | *             | GAC ⇒ AAC  |      |                  |           |        |          |                |                    |                | Taplin et al; Cancer Research 59:2511-2515, 1999                   |
| 0389        | CAIS            | Substitut 8          | *                    | 892      | 3036     | Pro ⇒ Leu | *             | CCG ⇒ TCG  |      |                  |           | low    | high     | 26             |                    |                | Peters et al; Mol & Cellular Endocrinol. 148: 47-53, 1999          |
| 0375        | CAIS            | Substitut 8          |                      | 892      | 3037     | Pro ⇒ Leu |               | CCG ⇒ CTG  |      |                  |           |        |          |                |                    |                | Knoke et al; Human Mutation 12: 220, 1998                          |
| 0413        | CAIS            | Substitut 8          |                      | 892      | 3037     | Pro ⇒ Leu |               | CCG ⇒ CTG  |      |                  |           |        |          |                |                    |                | Kanayama et al; Int J Urology 6: 327-330, 1999                     |
| 0386        | CAIS            | Substitut 8          | *                    | 895      | 3046     | Met ⇒ Thr | *             | ATG ⇒ ACG  |      |                  |           | low    |          |                |                    |                | Giwercman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998                 |
| 0286        | CAIS            | Substitut 8          |                      | 898      | 3055     | Ile ⇒ Thr |               | ATC ⇒ ACC  |      |                  |           |        |          |                |                    |                | Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998                       |

| Accession # | Phenotype       | Mutation type | Pathogenicity proven |      | CpG Position | Change Amino acid      | Exon 1 tracts |            | Androgen Binding Thermolabile |        | Comments   | Sex of rearing | External Genitalia | Family history | Reference  |
|-------------|-----------------|---------------|----------------------|------|--------------|------------------------|---------------|------------|-------------------------------|--------|--|----------------|--------------------|----------------|--|
|             |                 |               | Domain               | spot | Base         | Base                   | Gln #         | Poly Gly # | Emax                          | Kd     |  |                |                    |                |  |
| 0287        | Prostate cancer | Substitut 8   | LBD                  |      | 902          | Gln ⇒ Arg<br>CAA ⇒ CGA |               |            |                               |        | Somatic mutation in 37% of isolates in initial cloning | Male           | Normal             |                | Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995         |
| 0288        | PAIS            | Substitut 8   | LBD                  |      | 3066         | Val ⇒ Met<br>GTG ⇒ ATG |               |            | low                           |        | Qualitative binding abnormality                        |                |                    |                | McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992                     |
| 0289        | CAIS            | Substitut 8   | LBD                  |      | 903<br>3069  | Pro ⇒ Ser<br>CCC ⇒ TCC | 27            | 23         | normal high                   |        |  | Female         | Normal             |                | Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992                     |
| 0290        | CAIS            | Substitut 8   | LBD                  |      | 904<br>3072  | Pro ⇒ His<br>CCC ⇒ CAC |               |            | zero                          |        |  | Female         | Normal             |                | McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992                     |
| 0291        | CAIS            | Substitut 8   | LBD                  | *    | 907<br>3081  | Leu ⇒ Phe<br>CTT ⇒ TTT |               |            | low                           | normal | Decreased transactivation activity compared to normal  | Female         | Normal             |                | Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997   |
| 0292        | PAIS            | Substitut 8   | LBD                  | *    | 909<br>3087  | Gly ⇒ Arg<br>GGG ⇒ AGG |               |            | low                           | low    | Also silent G to A mutation in codon 211               | Female         | Ambiguous          | pos            | Choong et al; J Clin Endocrinol Metab, 81: 236-243, 1996     |
| 0374        | Prostate cancer | Substitut 8   | LBD                  |      | 909<br>3088  | Gly ⇒ Glu<br>GGG ⇒ GAG |               |            |                               |        | Somatic mutation                                       | Male           | Normal             |                | Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995         |
| 0327        | Prostate cancer | Substitut 8   | LBD                  |      | 910<br>3091  | Lys ⇒ Arg<br>AAA ⇒ AGA |               |            |                               |        | Somatic mutation                                       | Male           | Normal             |                | Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997           |
| 0430        | PAIS            | Substitut 8   | LBD                  |      | 911<br>3093  | Val ⇒ Leu<br>GTC ⇒ CTC | 19            |            |                               |        | Severe oligozoospermia                                 | Male           | Ambiguous          |                | Knoke et al; Andrologia 31: 199-201, 1999                    |
| 0293        | PAIS            | Substitut 8   | LBD                  |      | 913<br>3099  | Pro ⇒ Ser<br>CCC ⇒ TCC |               |            |                               |        |  |                |                    |                | Ghirri and Brown; Paed Res, 33(5) Suppl, Abstr 95, 1993      |
| 0318        | CAIS            | Substitut 8   | LBD                  | *    | 916<br>3110  | Phe ⇒ Leu<br>TTC ⇒ TTG |               |            | low                           | high   |  | Female         | Normal             |                | Radnayr et al; J of Urology 158: 1553-1556, 1997             |
| 0477        | CAIS            | Substitut 8   | LBD                  |      | 917<br>3112  | His ⇒ Arg<br>CAC ⇒ CGC |               |            |                               |        |  | Female         | Normal             |                | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000     |
| 0303        | Prostate cancer | Substitut 8   | LBD                  | *    | 919<br>3118  | Gln ⇒ Arg<br>CAG ⇒ CGG |               |            |                               |        | Somatic mutation                                       | Male           | Normal             |                | Nazareh et al; 79th US Endo Soc Meetings Abstr. P2-489, 1997 |

| Accession # | Phenotype | Mutation type | Pathogenicity            |                | CpG Position<br>hot spot | Change<br>Amino acid<br>Base | Exon 1 tracts |               |               | Androgen Binding<br>Thermolabile |                |   | Sex of<br>rearing | External<br>Genitalia | Family<br>history | Reference   |
|-------------|-----------|---------------|--------------------------|----------------|--------------------------|------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------------|---|-------------------|-----------------------|-------------------|---|
|             |           |               | proven<br>Exon<br>Domain | Exon<br>intron |                          |                              | Poly<br>Gln # | Poly<br>Gly # | Poly<br>Gln # | B <sub>max</sub>                 | K <sub>d</sub> | k |                   |                       |                   |   |
| 0294        | CAIS      | Splice        | exon1<br>intron 1        |                |                          | ⇒<br>gta ⇒ gta               |               |               | 23            |                                  |                |   | Female            | Normal                |                   | Trifiro et al; Eur J Hum Genetics 5: 50-58, 1997              |
| 0304        | CAIS      | Splice        | exon2<br>intron 2        |                |                          | ⇒<br>ctg ⇒ cta               |               |               |               |                                  |                |   | Female            | Normal                | neg               | Hellwinkel et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 68: 1-9, 1999  |
| 0479        | CAIS      | Splice        | exon2<br>intron 2        |                |                          | ⇒<br>⇒                       |               |               |               | zero                             |                |   | Female            | Normal                |                   | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000      |
| 0480        | CAIS      | Splice        | exon2<br>intron 2        |                |                          | ⇒<br>⇒                       |               |               |               |                                  |                |   | Female            | Normal                |                   | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000      |
| 0295        | CAIS      | Splice        | exon3<br>intron 3        |                |                          | ⇒<br>ggt ⇒ ggt               |               |               |               |                                  |                |   | Female            | Normal                |                   | Evans et al; J Endocrinol 129 Suppl, Abstr 65, 1991           |
| 0478        | CAIS      | Splice        | exon3<br>intron 3        |                |                          | ⇒<br>ggt ⇒ ggt               |               |               |               | normal normal                    |                |   | Female            | Normal                |                   | Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000      |
| 0296        | CAIS      | Splice        | exon4<br>intron 4        |                |                          | ⇒<br>ggt ⇒ ggt               |               |               |               | zero                             |                |   | Female            | Normal                |                   | Ris-Stalpers et al; Proc Natl AcadSci 87:7866-70, 1990        |
| 0297        | CAIS      | Splice        | exon6<br>intron 6        |                |                          | ⇒<br>gta ⇒ tta               |               | 21            |               | zero                             |                |   | Female            | Normal                | pos               | Pinsky et al; Eur J Hum Genetics 5: 50-58, 1997               |
| 0503        | PAIS      | Splice        | exon6<br>intron 6        |                |                          | ⇒<br>taa ⇒ tat               |               |               |               | low                              | normal         |   | Female            | Ambiguous             |                   | Sammarco et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3256-3261, 2000 |
| 0541        | CAIS      | Splice        | exon6<br>intron 6        |                |                          | ⇒<br>aag ⇒ aac               |               |               |               | zero                             |                |   | Female            | Normal                |                   | Chavez et al; J Hum Genet 46: 560-565, 2001                   |
| 0298        | CAIS      | Splice        | exon7<br>intron 7        |                |                          | ⇒<br>tgt ⇒ tat               |               |               |               | zero                             |                |   | Female            | Normal                | pos               | Lim et al; Mol & Cell Endocrinology 131: 205-210, 1997        |
| 0502        | CAIS      | Splice        | exon7<br>intron 7        |                |                          | ⇒<br>tgt ⇒ tat               |               |               |               |                                  |                |   | Female            | Normal                |                   | Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 200             |
| 0299        | PAIS      | Splice        | intron 2/exon 3          |                |                          | ⇒<br>gtt ⇒ ggt               |               |               |               |                                  |                |   | Male              | Normal                |                   | Bruggenwirth et al; Am J Hum Genet 61: 1067-1077, 1997        |



| Accession #          |               |          | Pathogenicity |     | CpG Position |      | Change     |      | Exon 1 tracts |      | Androgen Binding Thermolabile |      |    | Sex of rearing |   | External Genitalia |        | Family history |     | Reference |   |
|----------------------|---------------|----------|---------------|-----|--------------|------|------------|------|---------------|------|-------------------------------|------|----|----------------|---|--------------------|--------|----------------|-----|-----------|---|
| Phenotype            | Mutation type | Exon     | proven        | hot | Amino acid   | Base | Amino acid | Base | Gln #         | Poly | Gly #                         | Bmax | Kd | k              | Comments  | Male               | Female | Normal         | pos | pos       |   |
| 0317 Breast Cancer   | Splice        |          |               |     |              |      |            | ⇒    |               |      |                               |      |    |                | - exon 3: higher express. of mut. var in 7/31 breast cancer           | Female             | Female | Normal         |     |           | Zhu et al; Intl J of Cancer 72: 574-580, 1997       |
| 0351 CAIS            | Substitut     | intron 2 |               |     |              |      |            | ⇒    |               |      |                               |      |    |                |   | Female             | Female | Normal         |     |           | Hjort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998       |
| 0088 PAIS            | Deletion      | intron 2 |               |     |              |      |            | ⇒    |               |      |                               |      |    |                | 6 kb del at -18 pos of acceptor site 2 transcri: 1 wt, 1 minus exon 3 | Male               | Male   | Ambiguous      | pos |           | Ris-Stalpers et al; Am J Hum Genet 54:609, 1994     |
| 0312 Prostate Cancer | Substitut     | 5' UTR   |               |     |              |      |            | ⇒    |               |      |                               |      |    |                | +2 pos from transcription initiation site AR-TIS II                   | Male               | Male   | Normal         |     |           | Crocioetto et al; J of Urology 158: 1599-1601, 1997 |
| 0313 Prostate Cancer | Substitut     | 5' UTR   |               |     |              |      |            | ⇒    |               |      |                               |      |    |                | +214 pos from transcription initiation site AR-TIS II                 | Male               | Male   | Normal         | pos |           | Crocioetto et al; J of Urology 158: 1599-1601, 1997 |
| 0323 Prostate Cancer |               | 3' UTR   |               |     |              |      |            | ⇒    |               |      |                               |      |    |                | Som mut. polymorph seq 2820-36 downstrm to transl. init. site         | Male               | Male   | Normal         |     |           | Paz et al; European Urology 31: 209-215, 1997       |

REVENDICATIONS

1) Un oligonucléotide double brin caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences  
5 oligonucléotidiques complémentaires formant un hybride comprenant chacune à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant substantiellement complémentaire  
10 d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN à réprimer spécifiquement.

2) Un oligonucléotide selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite molécule d'ADN ou d'ARN à  
15 réprimer spécifiquement est choisie dans le groupe comprenant des ARN messagers ou ribosomiques et des gènes.

3) Un oligonucléotide selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que chacune des  
20 deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprend à la même extrémité 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride.

4) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les deux  
25 séquences oligonucléotidiques complémentaires comprenant à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés ont la même taille.

5) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les deux  
30 séquences oligonucléotidiques complémentaires ont la même taille en l'absence d'un à cinq nucléotides non appariés à  
35 l'une de leurs extrémités 3' ou 5'.

6) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la séquence oligonucléotidique complémentaire de la séquence cible a de préférence une taille comprise entre 15 et 25 nucléotides et tout préférentiellement de 20 à 23 nucléotides.

7) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est de nature ribonucléotidique, désoxyribonucléotidique ou mixte.

8) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la séquence oligonucléotidique complémentaire de la séquence cible, désigné brin antisens, est majoritairement de nature ribonucléotidique et en ce que l'autre séquence oligonucléotidique, désigné brin sens, est de nature ribonucléotidique désoxyribonucléotidique ou mixte.

9) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il comprend, de préférence à l'extrémité 3' de chaque séquence oligonucléotidique, de 1 à 5 nucléotides de préférence de 2 à 3 et tout préférentiellement 2 nucléotides débordant de l'hybride.

10) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride sont complémentaires de la séquence cible.

11) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride ne sont pas complémentaires de la séquence cible.

12) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride sont des Thymines.

5 13) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il est couplé à des substances favorisant ou permettant leur pénétration, ciblage ou adressage dans les cellules.

10 14) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un  
15 gène dont la répression induit l'apoptose, ou la sénescence, ou la nécrose, ou la différenciation des cellules tumorales ou empêche leur division ou plusieurs de ces phénomènes.

20 15) Un oligonucléotide selon la revendication 14, caractérisé en ce que ledit gène est choisi dans le groupe comprenant les gènes cellulaires de la famille BCL2, BCL XL, les gènes codant des protéines des familles des  
25 métallo protéases matricielles (MMP), des métallo protéases matricielles membranaires, de leurs inhibiteurs (TIMPs), ainsi que celle des activateurs, des inhibiteurs des protéases comme par exemple PAI-1 et des protéases elles-mêmes comme par exemple l'urokinase, le gène codant la  
30 télomérase, les gènes codant les récepteurs des facteurs de croissance mutés ou non, les gènes codant les formes mutées des récepteurs nucléaires d'hormones, les gènes codant des protéines nécessaires au déroulement du cycle cellulaire.

35 16) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une

desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger du gène codant le facteur de transcription Hif1 $\alpha$ .

5

17) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger du gène codant l'une ou plusieurs des isoformes du VEGF A ou d'un membre de la famille de ce facteur de croissance.

10

18) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger d'un gène viral.

15

20

19) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger d'un gène codant une protéine mutée.

25

20) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger d'un gène responsable de l'inactivation de la p53.

30

21) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager choisi parmi les gènes codant la p53 mutée ou la protéine E6 d'un HPV.

22) Un oligonucléotide selon la revendication 21, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène de la p53 muté portant l'une au moins des mutations données dans le tableau 3 et tout particulièrement l'une au moins des mutations du tableau 4.

23) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à la partie d'un gène résultant d'une translocation chromosomique codant pour la jonction d'une protéine de fusion de façon à inhiber les effets de ladite protéine de fusion exprimée par ce gène.

24) Un oligonucléotide selon la revendication 23, caractérisé en ce que la protéine de fusion est choisie dans le groupe donné dans le tableau 2.

25) Un oligonucléotide selon la revendication 23, caractérisé en ce que la protéine de fusion est la protéine PML-RAR $\alpha$ .

26) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une

desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger du gène codant le récepteur aux androgènes muté ou non muté.

5

27) Un oligonucléotide selon la revendication 26, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger du gène codant le récepteur aux androgènes muté, portant par exemple l'une au moins des mutations du tableau 5 de l'annexe C.

10

28) Composition notamment pharmaceutique pour être utilisée dans la recherche de la fonction de gène ou à des fins thérapeutiques ou diagnostiques, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'agent actif au moins un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 27.

20

29) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 27 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie résultant de l'expression d'un gène nocif.

25

30) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 23 ou 24 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie résultant de l'expression d'une protéine de fusion.

30

31) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 29 ou 30, caractérisée en ce que ladite maladie est un cancer.

35

32) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 20 à 22 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'un cancer résultant de l'expression d'un gène codant pour une protéine p53 mutée.

33) Utilisation d'un oligonucléotide selon la revendication 21 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'un cancer résultant de l'expression d'un gène codant pour la protéine E6 de HPV.

34) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie infectieuse ou virale, en particulier le SIDA, les maladies infectieuses non conventionnelles, en particulier ESB et Kreutzfeld Jacob.

35) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie virale à l'origine de cancers.

36) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, 16 ou 17 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie d'une maladie liée à une hypervascularisation comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'angiogénèse tumorale, les rétinopathies diabétiques, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde.



1/14

Fig. 1 A

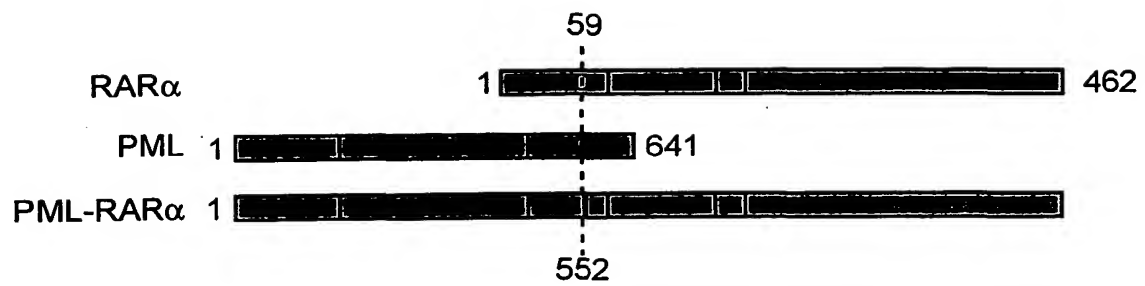


Fig. 1 B

| siRNA    | C   | PR |
|----------|-----|----|
| PML-RARα | ■   |    |
| RARα     | ... |    |

Fig. 2 A

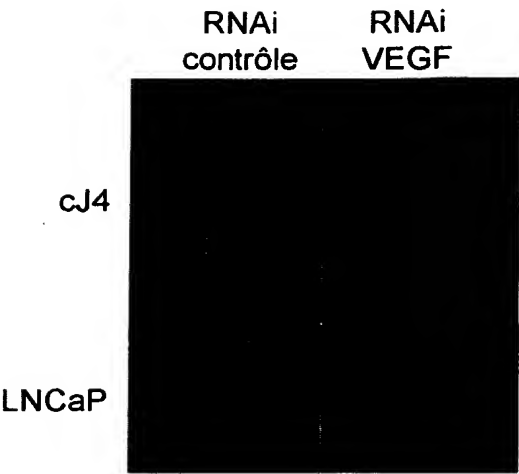


Fig. 2 B

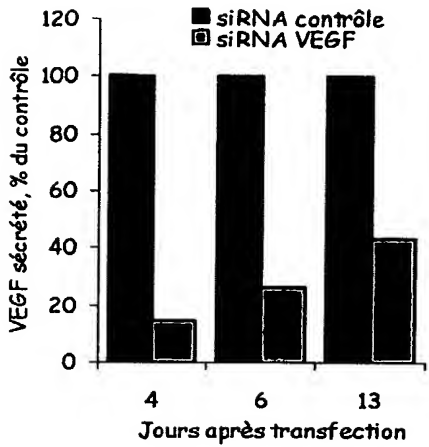


Fig. 2 C

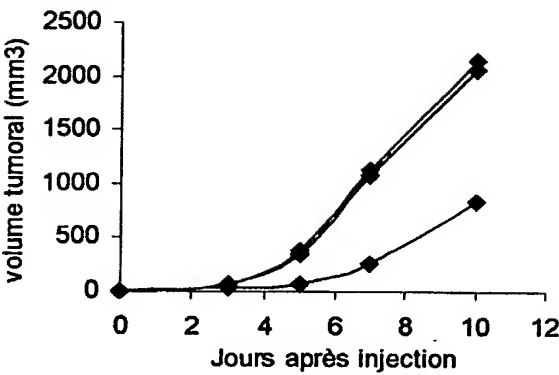
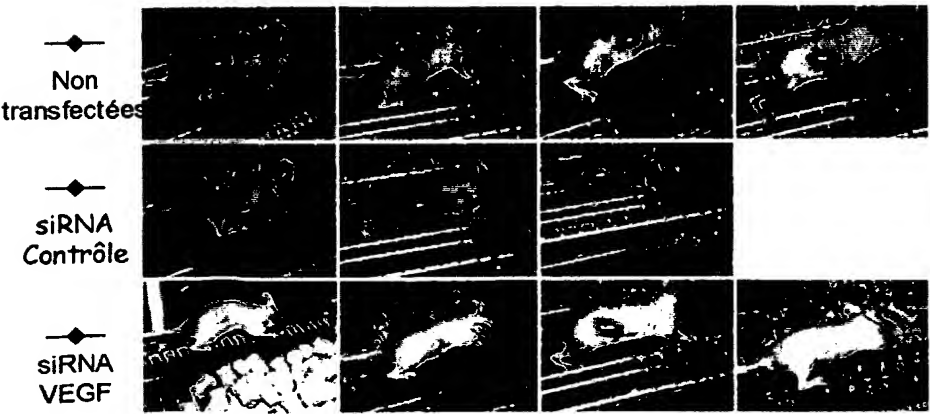


Fig. 2 D



3/14

Fig. 2 E

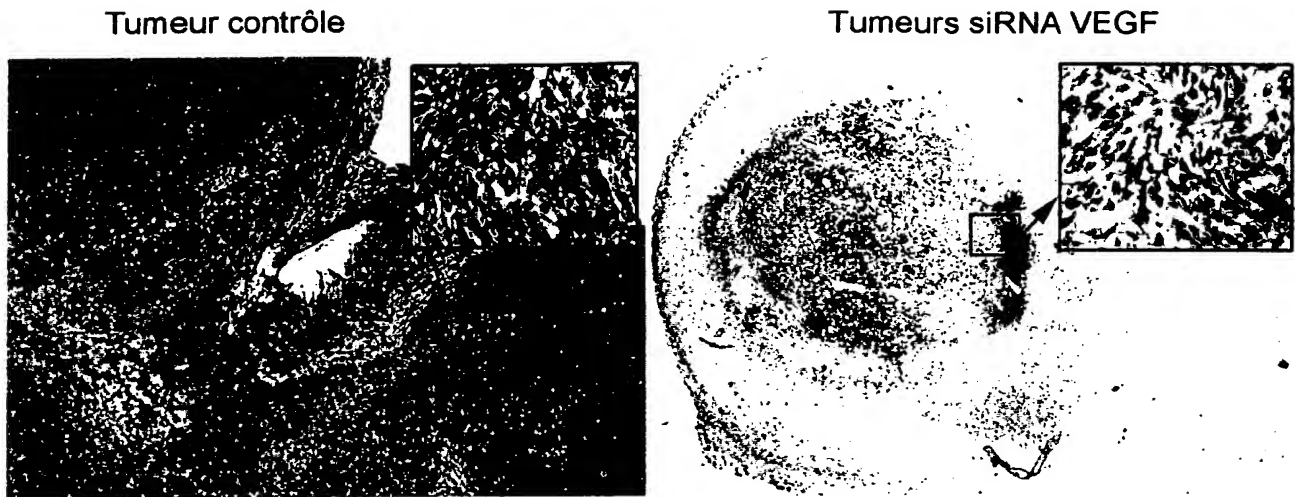


Fig. 3

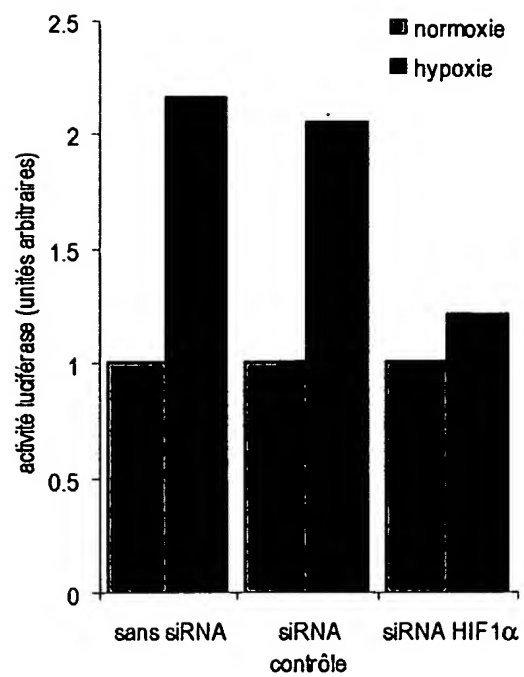


Fig.4 A

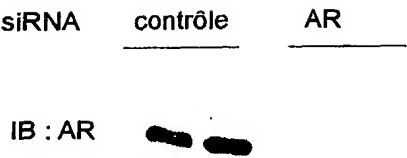


Fig. 4 B

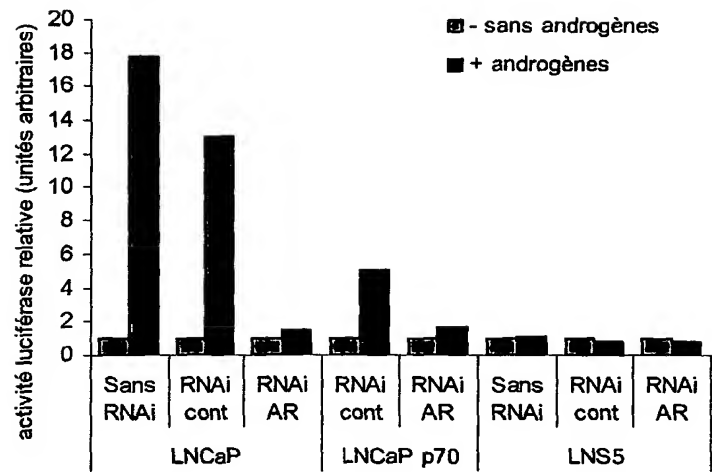
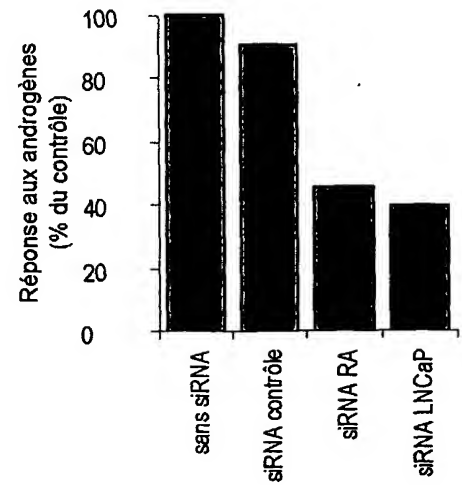


Fig. 4 C



5/14

Fig. 4 D

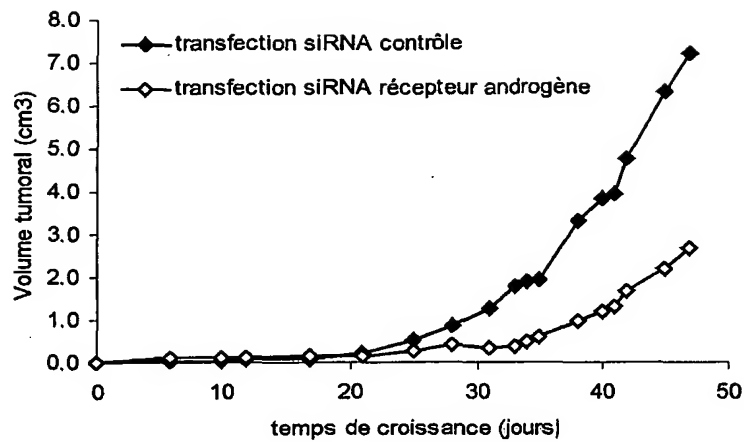


Fig. 4 E

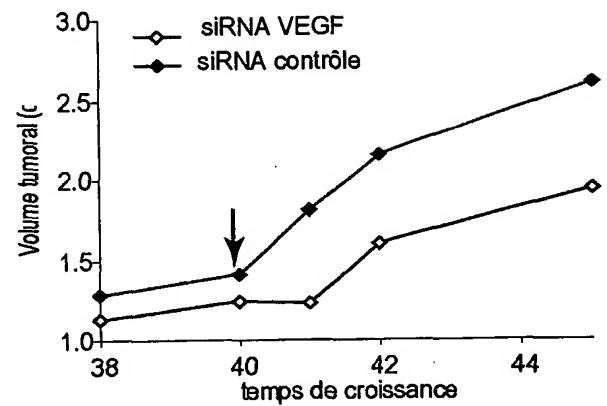
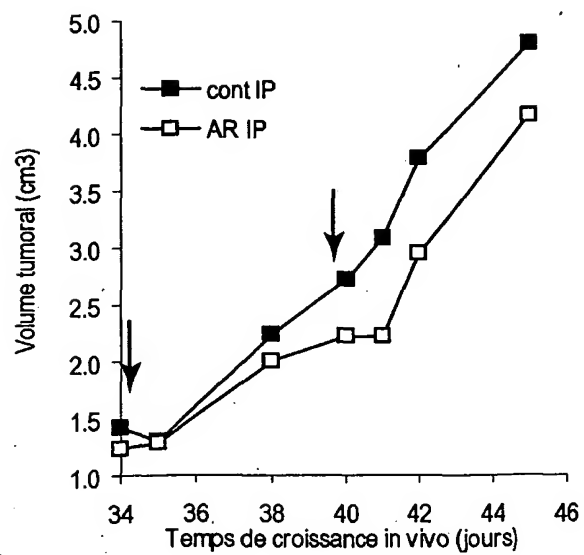


Fig. 4 F



6/14

Fig. 5 A

```
1 atggaggagc cgcagtcaga tcctagcgtc gagccccctc tgagtcagga aacattttca
61 gacctatgga aactacttcc tgaaaaacaac gttctgtccc ccttgccgtc ccaagcaatg
121 gatgatttga tgctgtcccc ggacgatatt gaacaatggt tcactgaaga cccaggtcca
181 gatgaagctc ccagaatgcc agaggctgct cccccctgg cccctgcacc agcagctcct
241 acaccggcgg cccctgcacc agccccctcc tggccccctgt catcttctgt cccttcccag
301 aaaacctacc agggcagcta cggtttccgt ctgggcttct tgcattctgg gacagccaag
361 tctgtgactt gcacgtactc ccctgccctc aacaagatgt tttgccaaact ggccaagacc
421 tgccctgtgc agctgtgggt tgattccaca cccccgccg gcaccgcgt ccgcgccatg
481 gccatctaca agcagtcaca gcacatgacg gaggttgga ggcgtgccc ccaccatgag
541 cgctgctcag atagcgatgg tctggccct cctcagcatc ttatccgagt ggaaggaaat
601 ttgcgtgtgg agtatttggg tgacagaaac acttttcgac atagtgtggg ggtgccctat
661 gagccgcctg aggttggctc tgactgtacc accatccact acaactacat gtgtaacagt
721 tcctgcatgg gggcatgaa ccggaggccc atcctcacca tcatcacact ggaagactcc
781 agtggtaatc tactgggacg gaacagcttt gaggtgcgtg tttgtgctg tcctgggaga
841 gaccggcgca cagaggaaga gaatctccgc aagaaagggg agcctcacca cgagctgccc
901 ccaggagca ctaagcgagc actgccaac aacaccagct cctctcccca gccaaagaag
961 aaaccactgg atggagaata tttcacctt cagatccgtg ggcgtgagcg cttcgagatg
1021 ttccgagagc tgaatgaggc cttggaactc aaggatgcc aggctgggaa ggagccaggg
1081 gggagcaggg ctcactccag ccacctgaag tccaaaaagg gtcagtctac ctcccgccat
1141 aaaaaactca tgttcaagac agaagggcct gactcagact ga
```

7/14

Fig. 5 B

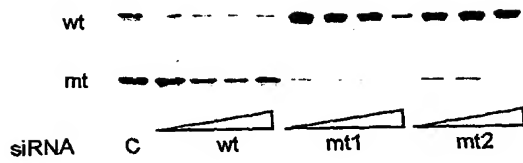


Fig. 5 C

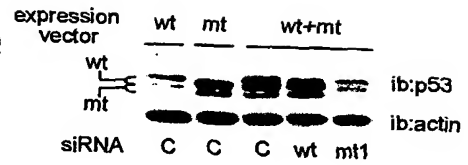


Fig. 5 D

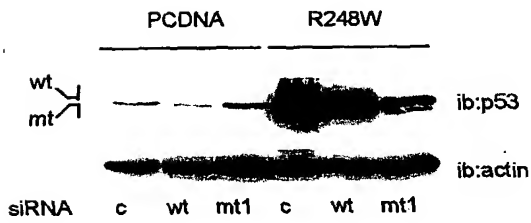
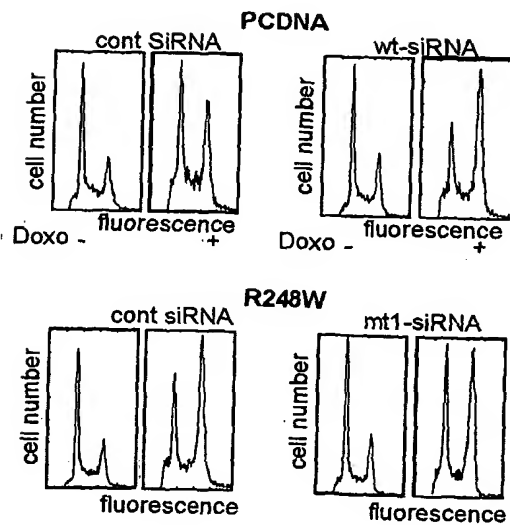
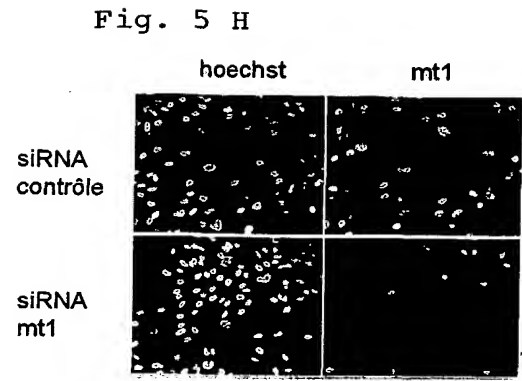
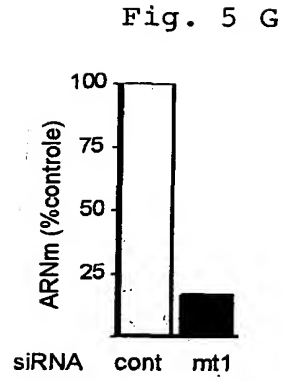
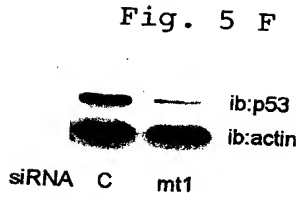


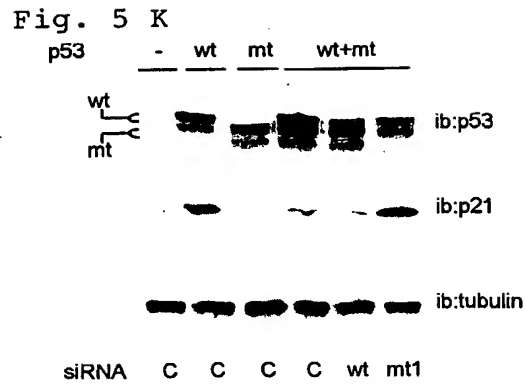
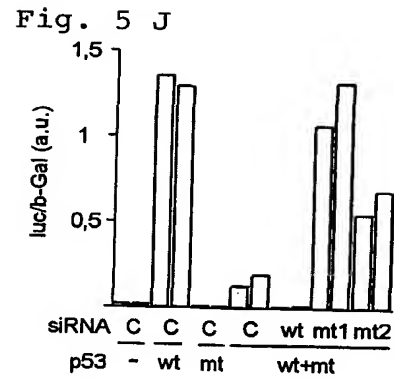
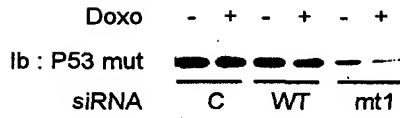
Fig. 5 E



8/14



**Fig.5 I**





9/14

Fig. 6 A

```

1  actacaataa ttcattgtata aaactaaggg cgtaaccgaa atcggttgaa ccgaaaccgg
61  ttagtataaaa agcagacatt ttatgcacca aaagagaact gcaatgtttc aggaccacaca
121  ggagcgaccc agaaagttac cacagagctg caaacaacta tacatgatat
181  aatattagaa tgtgtgtact gcaagcaaca gttactgcga cgtgaggtat atgactttgc
241  ttttcgggat ttatgcatag tatatagaga tgggaatcca tatgctgtat gtgataaatg
301  ttttaaagttt tattctaataa ttatgtgagta tagacattat tgttatagtt tgtatggaac
361  aacattagaa cagcaatata acaaaaccgtt gtgtgatttg ttaattaggt gtattaactg
421  tcaaaagcca ctgtgtcctg aagaaaagca aagacatctg gacaaaaagc aaagattcca
481  taatataagg ggtcgggtgga ccggtcgatg tatgtcttgt tgcagatcat caagaacacg
541  tagagaaacc cagctgtaat catgcatgga gatacaccta cattgcatga atatatgtta
601  gatttgcaac cagagacaac tgatctctac tggttatgagc aattaaatga cagctcagag
661  gaggaggatg aaatagatgg tccagctgga caagcagaac cggacagagc ccattacaat
721  attgtaacct tttgttgcaa gtgtgactct acgcttcggg tgtgcgtaca aagcacacac
781  gttagacattc gtacttttga agacctgtta atgggcacac taggaattgt gtgccccatc
841  tgttctcaga aaccataatc taccatggct gatcctgcag gtaccaattgg gtagaggggt
901  acgggatgta atggatggtt ttatgttagag gctgtagtgg aaaaaaaaaa aggggatgct
961  atatcagatg acgagaacga aaatgacagt gatacaggtg aagatttgggt agattttata
1021  gtaaatgata atgattattt aacacaggca gaaacagaga cagcacatgc gttgtttact
1081  gcacaggaag caaaacaaca tagagatgca gtacaggttc taaaacgaaa gtatttggta
1141  gtccacttag tgatattagt ggaatgtgtg acaataatat tagtctaga ttaaaagcta
1201  tatgtataga aaaacaaagt agagctgcaa aaaggagatt atttgaagc gaagacagcg
1261  ggtatggcaa tactgaagtg gaaactcagc agatgttaca ggtagaaggg cgccatgaga
1321  ctgaaacacc atgtagtacg tatagtgtgt gaagtggggg tgggtgcagt cagtacagta
1381  gtggaagtgg gggagagggg gttagtgaag gacacactat atgcccacaa ccacttacaa
1441  atatttttaa tgtactaaaa actagtaatg caaaggcagc aatgttagca aaattttaa
1501  agttatcagg ggtgagtttt tcagaattag taagaccatt taaaagtaat aaatcaacgt
1561  gttgcgattg gtgtattgct gcatttggac ttacaccagc tatagctgac agtataaaaa
1621  cactattaca acaatattgt ttatatattac acattcaaaag tttagcatgt tcatggggaa
1681  tggttgtggt actattagta agatataaat gtggaaaaaa tagagaaaca attgaaaaat
1741  tgctgtctaa actattatgt gtgtctccaa tgtgtatgat gatagagcct ccaaaattgc
1801  gttagtacagc agcagcatta tattgtgtata aaacaggtat atcaaatatt agtgaagtgt
1861  atggagacac gccagaatgg atacaagac aaacagtatt acaacatagt ttaattgatt
1921  gtacatttga attatcacag atggtacaat gggcctacga taatgacata gttagcagata
1981  gtgaaattgc atataaatat gcacaattgg cagacactaa tagtaatgca agtgcctttc
2041  taanaagtaa ttcacaggca aaaattgtta aggtattgtg aacaattgtt agacattata
2101  aacgagcaga aaaaaacaa atgagtatga gtcaatggat aaaaatagaa tgtgtatagg
2161  tagatgatgg aggtgattgg aagcaaatgt ttatgttttt aaggtatcaa ggtgtagagg
2221  ttatgtcatt ttttaactgca ttaaaaagat ttttgcaagg catacctaaa aaaaattgca
2281  tattactata tgggtgcagct aacacaggta aatcattatt tggtagatgt ttaattgaa
2341  ttctgcaagg gtctgttaata attctaaaag ccatttttgg ttacaacct
2401  tagcagatgc caaaataggt atgttagatg atgtacagat gccctgttgg aactacatag
2461  atgacaattt aagaaatgca ttggatggaa atttagtttc tatggatgta aagcatagac
2521  attctagatg actaaaatgc cctccattat taattacatc gctggtagac gctggtagac
2581  attctagatg gccttattta cataatagat tgggtggtgt tacatttcct aatgagtttc
2641  catttgacga aaacggaaat ccagtgtatg agcttaatga taagaactgg aaatcctttt
2701  tctcaaggac gtggtccaga ttaagtttgc acgaggacga ggacaaggaa aacgatggag
2761  actccttgcc aacgtttaaa tgtgtgtcag gacaaaatac taacacatta tgaaaatgat
2821  agtacagacc tacgtgacca tatagactat tggaaacaca tgcgcctaga atgtgtatt
2881  tattacaagg ccagagaaat gggattttaa catattaacc accaagtgtt gccaacactg
2941  gctgtatcaa agaataaagc attacaagca attgaactgc aactaacgtt agaaacaata
3001  tataactcac aatatagtaa tgaaaagtgg acattacaag acgttagcct tgaagtgtat
3061  ttaactgcac caacaggatg tataaaaaaa catggatata cagtgggaag gcagtttgat
3121  ggagacatat gcaataacaat gcattatata aactggacac atatatatat ttgtgaagaa
3181  gctcagtaaa ctgtggttaga ggtcgaagtt gactattatg gtttatata tttcatgaa
3241  ggaatacga catattttgt gcagttttaa gatgatgcag aaaaatatag taaaaataaa
3301  gtatgggaa ttcattgcggg tggtcaggta atattatgtc ctacatctgt ttttagcagc
3361  aacgaagtat cctctcctga aattattagg cagcaactgg ccaaccacc gcccgacc
3421  cataccaaag ccgtcgccct gggcaccgaa gaaacacaga cgactatcca gcgacaaaga
3481  tcagagccag acaccggaaa ccctgccac accactaagt tgttcacag agactcagt
3541  gacagtgcac caatcctcac tcattttaac agctcacaca aaggcggat aactgttaat
3601  agtaacacta caccatagtt acattttaa ggtgatgcta atacttttaa atgttttaaga
3661  tatagattta aaaagcattg tacattgtat actgcagttg cgtctacatg gcattggaca
3721  ggacataatg taaaacataa agtgcaattt gttacactta catatgtag tgaattggcaa
3781  cgtgaccaat ttttgtctca agttaaaata ccaaaaacta ttacagtgtc tactggattt
3841  atgtctatat gacaaatctt gatactgcat ccacaacatt actggcgtgc tttttgcttt
3901  gctttgtgtg cttttgtgtg tctgcctatt aatacgtccg ctgtgtctac
3961  atacacatca ttaataatat tggattact attgtggata acagcagcct ctgcgtttag

```

10/14

Fig. 6 A (suite)

```

4021 gtgtttttatt gtatatatta tttttgttta tataaccatta tttttaatac atacacatgc
4081 acgctttttta attacataat gtatatgtac ataattgtaat tgttacatat aattgtttgta
4141 taccataaact tactattttt tctttttttat tttcatatat aattttttttt tttgtttgtt
4201 tgttttgtttt ttaataaaact gtttattactt aacaatgcga cacaacggtt ctgcadaaacg
4261 cacaacacgt gcacgggcta cccaacttta taaaacatgc aaacaggcag gtacatgtcc
4321 acctgacatt atacctaagg ttgaaggcaa aactattgct gaacaaatat tacaatatgg
4381 aagtatgggt gtattttttg gtgggttagg aattggaaca gggtcgggta caggcggacg
4441 cactgggtat attccattgg gaacaaggcc tcccacagct acagatacac ttgctcctgt
4501 aagacccctt ttaacagtag atcctgtggg cccttctgat ccttctatag tttcttttagt
4561 ggaagaaact agtttttatt atgctgtgtc accaacatct gtaccttcca ttccccaga
4621 tgtatcagga tttagtatta ctacttcaac tgataccaca cctgctatat tagatattaa
4681 taatactgtt actactgtta ctacacataa taatcccaact ttcactgacc catctgtatt
4741 gcagcctcca acacctgcag aaactggagg gcatttttaca ctttcatcat ccactattag
4801 tacacataat tatgaagaaa ttcctatgga tacattttatt gttagcacia accctaacac
4861 agtaactagt agcacacca taccagggtc tcgcccagtg gcacgcctag gattatatag
4921 tcgcacaaca caacagggtta aagttgtaga ccctgctttt gtaaccactc ccaataaact
4981 tattacatat gataatcctg catatgaagg tatagattgt gataatacat tatattttttc
5041 tagtaattgat aatagtatta atatagctcc agatcctgac tttttggata tttgtgctt
5101 acataggcca gcattaacct ctaggcgtac tggcattagg tacagttaga ttggttaataa
5161 acaaacacta cgtactccta gtggaaaatc tatagggtgt aaggtacatt attattatga
5221 ttttaagtact attgatcctg cagaagaaat agaattacaa actataaacac cttctacata
5281 tactaccact tcacatgcag cctcacctac ttctattaat aatggattat atgatattta
5341 tgcagatgac tttattacag atacttctac aaccccggtt ccatctgtac cctctacatc
5401 tttatcagggt tatattcctg caaatacaaac aattcctttt ggtggtgcat acaatattcc
5461 ttttagtatca ggtcctgata taccatttaa tataactgac caagctcctt cattaattcc
5521 tatagtcca gggctctccac aatatacaat tattgtgtat gcaggtgact tttattttaca
5581 tcctaggttat tacatgttac gaaaacgacg taacagttta ccatattttt tttcagatgt
5641 ctctttgggt gcctagttag gccactgtct acttgcctcc tgtcccagta tctaagggtg
5701 taagcacgga tgaatatgtt gcacgcacaa acatatatta tcatgcagga acatccagac
5761 tacttgcaag ttgacatccc taatttctcta ttaaaaaacc taacaataac aaaatattag
5821 ttctaaagt atcaggatta caatacaggg tatttagaat acattttacct gaccccaata
5881 agttttgggt tcctgacacc tcattttata atccagatac acagcggctg gtttggccct
5941 gtgtagggtg tgaggtaggt cgtggtcagc cattaggtgt gggcatttagt ggccatcctt
6001 tattaataaa attggatgac acagaaaaatg ctagtgttta tgcagcaaat gcaggtgtgg
6061 ataataaga atgtatatct atggattaca aacaaacaca attgtgttta attgtgtgca
6121 aaccacctat aggggaacac tggggcaaaag gatcccatg taccatgtt gcagtaaactc
6181 caggtgattg tccaccatta gagttaataa acacagttat tcaggatggt gatattgttc
6241 atactggctt tgggtgctat gactttacta cattacaggc taacaaaagt gaagttgcc
6301 tggatatattg tacatctatt tgcaaatact cagattatat taaaatggtg tcagaaccat
6361 atggcgacag cttatttttt tatttacgaa gggaaacaaat gttgtttaga cattttattt
6421 atagggttg tactgttggg gaaaatgtac cagacgattt atacattaaa ggctctgggt
6481 ctactgcaa tttagccagt tcaaattatt ttcctacacc tagtggttct atggttacct
6541 ctgatgcca aatattcaat aaaccttatt gggtacaacg agcacagggc cacaataatg
6601 gcattttgtt gggtaaccaa ctattttgta ctgttgttga tactacacgc agtacaaata
6661 tgtcattatg tgctgccata tctacttcag aaactacata taaaataact aactttaagg
6721 agtacctacg acatggggag gaatatgatt tacagtttat ttttcaactg tgcaaaaata
6781 ccttaactgc agacgttatg acatacatat attctatgaa ttccactatt ttggaggact
6841 ggaatttttg tctacaacct cccccaggag gcacactaga agatacttat aggtttgtaa
6901 cccaggcaat tgcttgtcaa ctccagcacc ctccagcacc taaagaagt gatcccctta
6961 aaaaatacac tttttgggaa gtaaatttaa aggaaaagtt ttctgcagac ctagatcagt
7021 ttccttttag acgcaaattt ttactacaag caggattgaa ggccaaaacca aaattttacat
7081 taggaaaacg aaaagctaca cccaccacct catctacctc tacaactgct aaacgcaaaa
7141 aacgtaagct gtaagtattg tatgtatgtt gaatttagtg tgtttgttgt gtatatgttt
7201 gtatgtgctt gtatgtgctt gtaaatatta agttgtatgt gtgtttgtat gtatggata
7261 ataaacaggt gtgtatgtgt ttttaaatgc ttgtgttaact attgtgtcat gcaacataaa
7321 taaacttatt gtttcaacac ctactaatgt tgttgtgggt attcattgta tataaactat
7381 atttgctaca tcctgttttt gttttatata tactatattt tgtagcgcca ggcccatttt
7441 gtagcttcaa cgaattcgg ttgcactgct tttggcacia aatgtgtttt tttaaatagt
7501 tctatgtcag caactatggt ttaaacttgt acgtttcctg cttgccatgc gtgcaaatc
7561 cctgttttcc tgacctgcac tgcttgccaa ccattccatt gttttttaca ctgcactatg
7621 ctgactactg gaatcactat gtacattgtg tcatataaaa taaatcacta tgcgcaacg
7681 ccttacatac cgctgttagg cacatatttt tggctgtttt taactaacct aattgcatat
7741 ttggcataag gtttaaaact ctaaggccaa ccctagttca tacatgaact
7801 gtgataaagg tagtcataca ttgttctatt gtaaaaactgc acatgggtgt gtgcaaacgg
7861 atttttgggtt acacattttac aagcaactta tataataata ctaa

```

Fig. 6 B

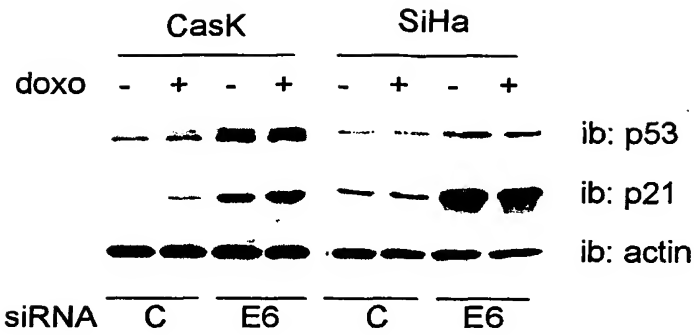


Fig. 6 C

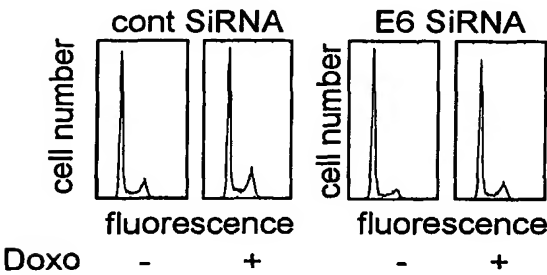
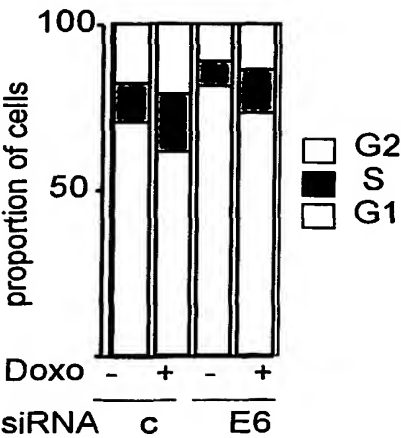


Fig. 6 D



12/14

Fig. 7 A

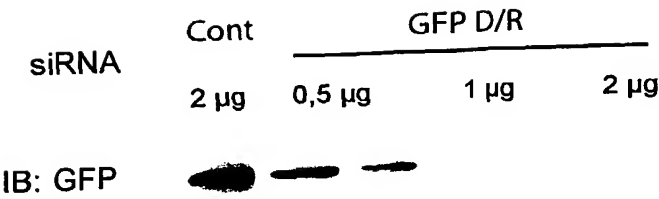


Fig. 7 B

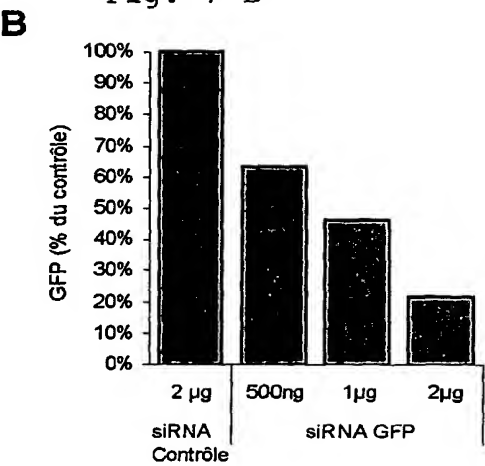


Fig.7 C

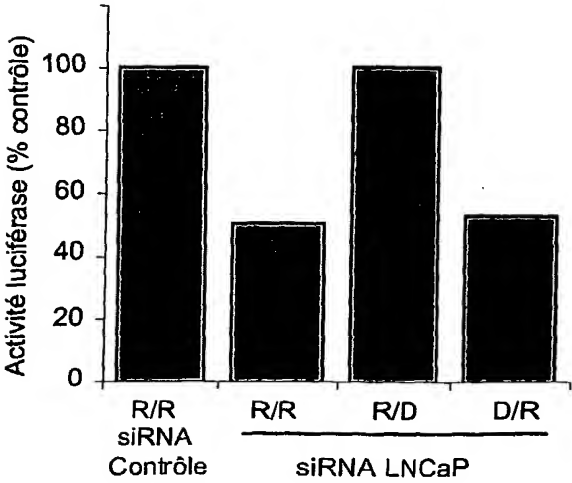


Fig. 7 D

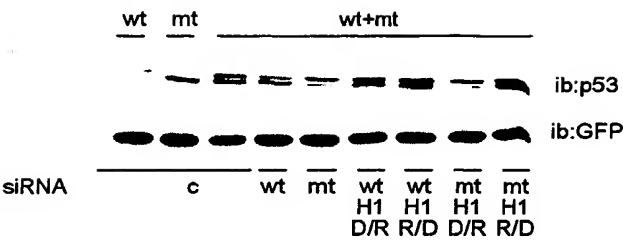
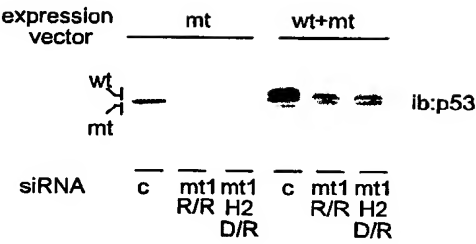
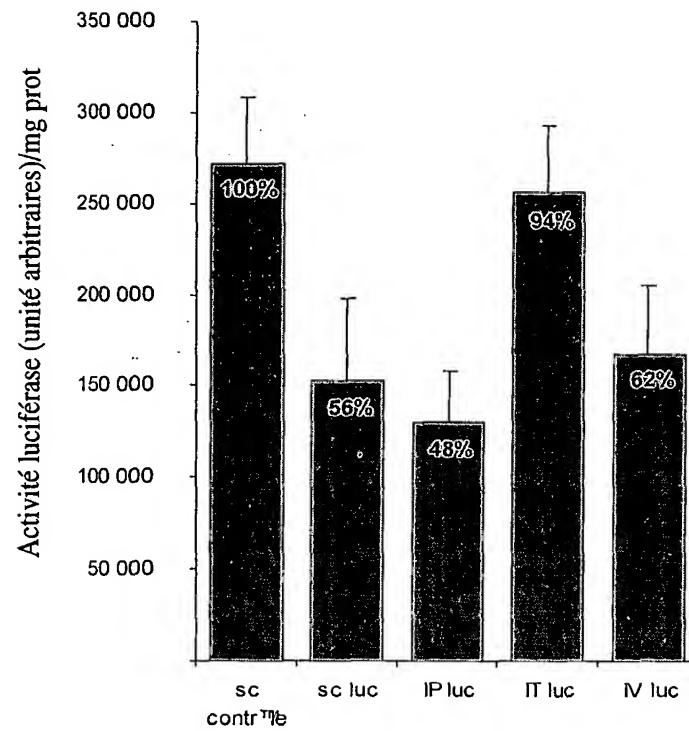


Fig. 7 E



14/14

Fig. 8



## LISTAGE DE SEQUENCES

<110> CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

<120> oligonucleotides inhibiteurs et leur utilisation pour reprimer  
specifiquement un gene

<130> 24240PCT Nov 2002

<140> pct/fr02/xxxxxx

<141> 2002-11-08

<150> FR01/14549

<151> 2001-11-09

<150> FR02/04474

<151> 2002-04-10

<160> 77

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 1182

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(1182)

<223> Séquence du gène p53

<400> 1

|            |             |             |             |            |            |      |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------|
| atggaggagc | cgcagtcaga  | tcctagcgtc  | gagccccctc  | tgagtcagga | aacattttca | 60   |
| gacctatgga | aactacttcc  | tgaaaacaac  | gttctgtccc  | ccttgccgtc | ccaagcaatg | 120  |
| gatgatttga | tgctgtcccc  | ggacgatatt  | gaacaatggt  | tcactgaaga | cccaggtcca | 180  |
| gatgaagctc | ccagaatgcc  | agaggctgct  | ccccccgtgg  | cccctgcacc | agcagctcct | 240  |
| acaccggcgg | cccctgcacc  | agccccctcc  | tggcccctgt  | catcttctgt | cccttcccag | 300  |
| aaaacctacc | agggcagcta  | cggtttccgt  | ctgggcttct  | tgcatctctg | gacagccaag | 360  |
| tctgtgactt | gcacgtactc  | ccctgcccctc | aacaagatgt  | tttgccaact | ggccaagacc | 420  |
| tgccctgtgc | agctgtgggt  | tgattccaca  | cccccgcccg  | gcacccgcgt | ccgcgccatg | 480  |
| gccatctaca | agcagtcaca  | gcacatgacg  | gaggttgtga  | ggcgtgccc  | ccaccatgag | 540  |
| cgctgctcag | atagcgatgg  | tctggcccct  | cctcagcatc  | ttatccgagt | ggaaggaaat | 600  |
| ttgcgtgtgg | agtattttgga | tgacagaaac  | acttttcgac  | atagtgtggt | ggtgccctat | 660  |
| gagccgcctg | aggttggctc  | tgactgtacc  | accatccact  | acaactacat | gtgtaacagt | 720  |
| tcctgcatgg | gcggcatgaa  | ccggaggccc  | atcctcacca  | tcatcacact | ggaagactcc | 780  |
| agtggtaatc | tactgggacg  | gaacagcttt  | gagggtgcgtg | tttgtgcctg | tcctgggaga | 840  |
| gaccggcgca | cagaggaaga  | gaatctccgc  | aagaaagggg  | agcctcacca | cgagctgccc | 900  |
| ccagggagca | ctaagcgagc  | actgccccac  | aacaccagct  | cctctcccca | gccaaagaag | 960  |
| aaaccactgg | atggagaata  | tttcaccctt  | cagatccgtg  | ggcgtgagcg | cttcgagatg | 1020 |
| ttccgagagc | tgaatgaggc  | cttggaactc  | aaggatgccc  | aggctgggaa | ggagccaggg | 1080 |
| gggagcaggg | ctcactccag  | ccacctgaag  | tccaaaaagg  | gtcagtctac | ctcccgccat | 1140 |
| aaaaaactca | tgttcaagac  | agaagggcct  | gactcagact  | ga         |            | 1182 |

<210> 2

<211> 7904

<212> DNA

<213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(7904)  
 <223> Variant HPV16

<400> 2  
 actacaataa ttcatgtata aaactaaggg cgtaaccgaa atcggttgaa ccgaaaccgg 60  
 ttagtataaaa agcagacatt ttatgcacca aaagagaact gcaatgtttc aggaccacaca 120  
 ggagcgaccc agaaagttac cacagttatg cacagagctg caaacaacta tacatgatata 180  
 aatattagaa tgtgtgtact gcaagcaaca gttactgcga cgtgaggat atgactttgc 240  
 ttttcgggat ttatgcatag tatatagaga tgggaatcca tatgctgtat gtgataaatg 300  
 tttaaagttt tattctaaaa ttagttagta tagacattat tgttatagtt tgtatggaac 360  
 aacattagaa cagcaatata acaaaccgtt gtgtgatttg ttaattaggt gtattaactg 420  
 tcaaaagcca ctgtgtcctg aagaaaagca aagacatctg gacaaaaagc aaagattcca 480  
 taatataagg ggtcgggtgga ccggtcgatg tatgtcttgt tgcagatcat caagaacacg 540  
 tagagaaacc cagctgtaat catgcatgga gatacaccta cattgcatga atatatgtta 600  
 gatttgcaac cagagacaac tgatctctac tgttatgagc aattaaatga cagctcagag 660  
 gaggaggatg aaatagatgg tccagctgga caagcagaac cggacagagc ccattacaat 720  
 attgtaacct tttgttgcaa gtgtgactct acgcttcggt tgtgcgtaca aagcacacac 780  
 gtagacattc gtacttttga agacctgtta atgggcacac taggaattgt gtgccccatc 840  
 tgttctcaga aaccataatc taccatggct gatcctgcag gtaccaatgg ggaagagggt 900  
 acgggatgta atggatggtt ttatgtagag gctgtagtgg aaaaaaaaaac aggggatgct 960  
 atatcagatg acgagaacga aaatgacagt gatacagggt aagattttgt agattttata 1020  
 gtaaatgata atgattattt aacacaggca gaaacagaga cagcacatgc gttgtttact 1080  
 gcacaggaag caaaacaaca tagagatgca gtacaggttc taaaacgaaa gtattttgta 1140  
 gtccacttag tgatattagt ggatgtgtag acaataatat tagtcctaga ttaaaagcta 1200  
 tatgtataga aaaacaaagt agagctgcaa aaaggagatt atttgaaagc gaagacagcg 1260  
 ggtatggcaa tactgaagtg gaaactcagc agatgttaca ggtagaaggg cgccatgaga 1320  
 ctgaaacacc atgtagtcag tatagtgggt gaagtggggg tgggtgcagt cagtacagta 1380  
 gtggaagtgg gggagagggt gttagtgaat gacacactat atgccaaaca ccacttacaa 1440  
 atattttaaa tgtactaaaa actagtaaat caaaggcagc aatgttagca aaattttaaag 1500  
 agttatacgg ggtgagtttt tcagaattag taagaccatt taaaagtaat aaatcaacgt 1560  
 gttgcgattg gtgtattgct gcattttggac ttacacccag tatagctgac agtataaaaa 1620  
 cactattaca acaatattgt ttatattttac acattcaaaag tttagcatgt tcatggggaa 1680  
 tggttgtgtt actattagta agatataaat gtggaaaaaa tagagaaaca attgaaaaat 1740  
 tgctgtctaa actattatgt gtgtctccaa tgtgtatgat gatagagcct ccaaaattgc 1800  
 gtagtacagc agcagcatta tatttggtata aaacaggat atcaaatatt agtgaagtgt 1860  
 atggagacac gccagaatgg atacaaagac aaacagttat acaacatagt ttaaatgatt 1920  
 gtacatttga attatcacag atggtacaat gggcctacga taatgacata gtagacgata 1980  
 gtgaaattgc atataaatat gcacaattgg cagacactaa tagtaatgca agtgcctttc 2040  
 taaaaagtaa ttcacaggca aaaattgtta aggattgtgc aacaatgtgt agacattata 2100  
 aacgagcaga aaaaaaaca atgagtatga gtcaatggat aaaatataga tgtgataggg 2160  
 tagatgatgg aggtgattgg aagcaaattg ttatgttttt aagggtatcaa ggtgtagagt 2220  
 ttatgtcatt tttaaactga ttaaaaagat ttttgcaagg catacctaaa aaaaattgca 2280  
 tattactata tgggtgcagct aacacaggta aatcattatt tgggtatgagt ttaatgaaat 2340  
 ttctgcaagg gtctgtaata tgttttgtta attctaaaag ccatttttgg ttacaaccat 2400  
 tagcagatgc caaaataggt atgttagatg atgctacagt gccctgttgg aactacatag 2460  
 atgacaattt aagaaatgca ttggatggaa atttagtttc tatggatgta aagcatagac 2520  
 cattggtaca actaaaatgc cctccattat taattacatc taacattaat gctggtacag 2580  
 attctagggt gccttatttt cataatagat tgggtggtgtt tacattttcct aatgagtttc 2640  
 catttgacga aaacggaaat ccagtgtatg agcttaatga taagaactgg aaatcctttt 2700  
 tctcaaggac gtggtccaga ttaagtttgc acgaggacga ggacaaggaa aacgatggag 2760  
 actctttgcc aacgttttaa tgtgtgtcag gacaaaatac taacacatta tgaatatgat 2820  
 agtacagacc tacgtgacca tatagactat tggaaacaca tgcgcctaga atgtgctatt 2880  
 tattacaagg ccagagaaat gggattttaa catattaacc accaagtggg gccaacactg 2940  
 gctgtatcaa agaataaagc attacaagca attgaactgc aactaacgtt agaaacaata 3000  
 tataactcac aatataagtaa tgaaaagtgg acattacaag acgttagcct tgaagtgtat 3060  
 ttaactgcac caacaggatg tataaaaaaa catggatata cagtggaggt gcagtttgat 3120  
 ggagacatat gcaatacaat gcattatata aactggacac atatatatat ttgtgaagaa 3180  
 gcatcagtaa ctgtggtaga gggcaagtt gactattatg gtttatatta tgttcatgaa 3240



|             |             |             |             |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| ggaatacgaa  | catatTTTTgt | gcagttttaa  | gatgatgcag  | aaaaatatag  | taaaaataaa  | 3300 |
| gtatgggaag  | ttcatgcggg  | tggtcaggta  | atattatgtc  | ctacatctgt  | gttttagcagc | 3360 |
| aacgaagtat  | cctctcctga  | aattattagg  | cagcaettgg  | ccaaccaccc  | cgccgcgacc  | 3420 |
| cataccaaag  | ccgtcgcctt  | gggcaccgaa  | gaaacacaga  | cgactatcca  | gcgaccaaga  | 3480 |
| tcagagccag  | acaccggaaa  | cccctgccac  | accactaagt  | tgttgccacag | agactcagtg  | 3540 |
| gacagtgtct  | caatcctcac  | tgcatTTtaac | agctcacaca  | aaggacggat  | taactgtaat  | 3600 |
| agtaacacta  | cacccatagt  | acatttTaaa  | ggatgatgcta | atacttttaa  | atgttttaaga | 3660 |
| tatagatttta | aaaagcattg  | tacattgtat  | actgcagtgt  | cgtctacatg  | gcattggaca  | 3720 |
| ggacataatg  | taaaacataa  | aagtgcattt  | gttacactta  | catatgatag  | tgaatggcaa  | 3780 |
| cgtgaccaat  | ttttgtctca  | agttTaaaata | ccaaaaacta  | ttacagtgtc  | tactggatttt | 3840 |
| atgtctatat  | gacaaatctt  | gatactgcat  | ccacaacatt  | actggcgtgc  | tttttgcttt  | 3900 |
| gctttgtgtg  | cttttgtgtg  | tctgcctatt  | aatacgtccg  | ctgcttttgt  | ctgtgtctac  | 3960 |
| atacacatca  | ttaataatat  | tggattactt  | attgtggata  | acagcagcct  | ctgcgttttag | 4020 |
| gtgtttttatt | gtatatatta  | tatttgttta  | tataccatta  | tttttaatac  | atacacatgc  | 4080 |
| acgcttttta  | attacataat  | gtatatgtac  | ataatgtaat  | tgttacatat  | aattgttgta  | 4140 |
| taccataaact | tactatTTTT  | tcttttttat  | tttcatatat  | aatttttttt  | tttgtttgtt  | 4200 |
| tgtttgtttt  | ttaataaaact | gttattactt  | aacaatgcga  | cacaaacgtt  | ctgcaaaacg  | 4260 |
| cacaaacgt   | gcacgggcta  | cccaacttta  | taaaacatgc  | aaacaggcag  | gtacatgtcc  | 4320 |
| acctgacatt  | atacctaagg  | ttgaaggcaa  | aactattgct  | gaacaaatat  | tacaatatgg  | 4380 |
| aagtatgggt  | gtatTTTTtg  | gtgggttagg  | aattggaaca  | gggtcgggta  | caggcgagcg  | 4440 |
| cactgggtat  | attccattgg  | gaacaaggcc  | tcccacagct  | acagatacac  | ttgctcctgt  | 4500 |
| aagacccccct | ttaacagtag  | atcctgtggg  | cccttctgat  | ccttctatag  | tttcttttagt | 4560 |
| ggaagaaact  | agttttattg  | atgctgggtc  | accaactct   | gtacctcca   | ttccccaga   | 4620 |
| tgtatcagga  | tttagtatta  | ctacttcaac  | tgataccaca  | cctgctatat  | tagatattaa  | 4680 |
| taatactgtt  | actactgtta  | ctacacataa  | taatccact   | ttcactgacc  | catctgtatt  | 4740 |
| gcagcctcca  | acacctgcag  | aaactggagg  | gcattttaca  | ctttcatcat  | ccactattag  | 4800 |
| tacacataat  | tatgaagaaa  | ttcctatgga  | tacattttatt | gttagcacaa  | accctaacac  | 4860 |
| agtaactagt  | agcacacca   | taccagggtc  | tcgcccagtg  | gcacgcctag  | gattatatag  | 4920 |
| tcgcacaaca  | caacaggtta  | aagttgtaga  | ccctgctttt  | gtaaccactc  | ccactaaact  | 4980 |
| tattacatat  | gataatcctg  | catatgaagg  | tatagatgtg  | gataatacat  | tatatTTTTc  | 5040 |
| tagtaatgat  | aatagtatta  | atatagctcc  | agatcctgac  | tttttgata   | tagttgcttt  | 5100 |
| acataggcca  | gcattaacct  | ctaggcgtac  | tggcattagg  | tacagttaga  | ttggtaataa  | 5160 |
| acaaacacta  | cgtactcgta  | gtggaaaatc  | tataggtgct  | aaggtagatt  | attattatga  | 5220 |
| tttaagtact  | attgatcctg  | cagaagaaat  | agaattacaa  | actataacac  | cttctacata  | 5280 |
| tactaccact  | tcacatgcag  | cctcacctac  | ttctattaat  | aatggattat  | atgatatTTa  | 5340 |
| tgcagatgac  | tttattacag  | atacttctac  | aaccccggtg  | ccatctgtac  | cctctacatc  | 5400 |
| tttatcaggt  | tatatTcctg  | caaatacaac  | aattcctttt  | ggtggtgcat  | acaatatTcc  | 5460 |
| tttagtatca  | ggtcctgata  | taccatttaa  | tataactgac  | caagctcctt  | cattaattcc  | 5520 |
| tatagttcca  | gggtctccac  | aataatacaat | tattgtctgat | gcagggtgact | tttatttaca  | 5580 |
| tcctagttat  | tacatgtttac | gaaaacgcag  | taaacgttta  | ccatatTTTT  | tttcagatgt  | 5640 |
| ctctttggct  | gccagtgtgag | gccactgtct  | acttgctctc  | tgtcccagta  | tctaagggttg | 5700 |
| taagcacgga  | tgaatatgtt  | gcacgcacaa  | acatatatta  | tcatgcagga  | acatccagac  | 5760 |
| tacttgcagt  | tggacatccc  | tatttttcta  | ttaaaaaac   | taacaataac  | aaaatattag  | 5820 |
| ttcctaaagt  | atcaggatta  | caatacaggg  | tatttagaat  | acatttacct  | gacccaata   | 5880 |
| agtttggttt  | tcctgacacc  | tcattttata  | atccagatac  | acagcggctg  | gtttgggcct  | 5940 |
| gtgtagggtg  | tgaggtaggt  | cgtggtcagc  | cattaggtgt  | gggcattagt  | ggccatcctt  | 6000 |
| tattaaataa  | attggatgac  | acagaaaatg  | ctagtgtcta  | tgcagcaa    | gcagggtgtg  | 6060 |
| ataatagaga  | atgtatatct  | atggattaca  | aacaaacaca  | attgtgttta  | attggttgca  | 6120 |
| aaccacctat  | aggggaacac  | tggggcaaag  | gatccccatg  | taccaatgtt  | gcagtaaaatc | 6180 |
| cagggtgattg | tccaccatta  | gagtttaata  | acacagttat  | tcaggatggg  | gatattggttc | 6240 |
| atactggctt  | tgggtgctatg | gactttacta  | cattacaggc  | taacaaaagt  | gaagttccac  | 6300 |
| tggatatttg  | tacatctatt  | tgcaaatatc  | cagatttat   | taaaatgggtg | tcagaaccat  | 6360 |
| atggcgacag  | cttattTTTT  | tatttacgaa  | gggaacaaat  | gtttgttaga  | catttatTTa  | 6420 |
| atagggtctg  | tactgttggt  | gaaaatgtac  | cagacgattt  | atacattaaa  | ggctctgggt  | 6480 |
| ctactgcaaa  | tttagccagt  | tcaaattatt  | ttcctacacc  | tagtggttct  | atggttacct  | 6540 |
| ctgatgccca  | aatatttcaat | aaaccttatt  | ggttacaacg  | agcacagggc  | cacaataatg  | 6600 |
| gcatttgttg  | gggtaaccac  | ctatttgtta  | ctgttgttga  | tactacacgc  | agtacaaata  | 6660 |
| tgtcattatg  | tcgtgcacata | tctacttcag  | aaactacata  | taaaaatact  | aactttaagg  | 6720 |
| agtacctacg  | acatggggag  | gaatatgatt  | tacagtttat  | ttttcaactg  | tgcaaaaataa | 6780 |
| ccttaactgc  | agacgttatg  | acatacatat  | attctatgaa  | ttccactatt  | ttggaggact  | 6840 |
| ggaatttttg  | tctacaacct  | cccccaggag  | gcacactaga  | agatacttat  | aggtttgtaa  | 6900 |

```

cccaggcaat tgcttgtcaa aaacatacac ctccagcacc taaagaagat gatcccccta 6960
aaaaatacac tttttgggaa gttaaatttaa agggaaaagtt ttctgcagac ctagatcagt 7020
ttccttttagg acgcaaattt ttactacaag caggattgaa ggccaaacca aaatttacat 7080
taggaaaacg aaaagctaca cccaccacct catctacctc tacaactgct aaacgcaaaa 7140
aacgtaagct gtaagtattg tatgtatgtt gaattagtggt tgtttgttgt gtatatgttt 7200
gtatgtgctt gtatgtgctt gtaaataatta agttgtatgt gtgtttgtat gtatgggtata 7260
ataaacacgt gtgtatgtgt ttttaaattgc ttgtgtaact attgtgtcat gcaacataaa 7320
taaaacttatt gtttcaacac ctactaattg tgttgtgggt attcattgta tataaactat 7380
at ttgtctaca tcctgttttt gttttatata tactatattt tgtagcgcca ggccattttt 7440
gtagcttcaa ccgaattcgg ttgcatgctt tttggcacia aatgtgtttt tttaaatagt 7500
tctatgtcag caactatggt ttaaacttgt acgtttcctg cttgccatgc gtgccaaatc 7560
cctgttttcc tgacctgcac tgcttgccaa ccattccatt gttttttaca ctgcactatg 7620
tgcaactact gaatcactat gtacattgtg tcatataaaa taaatcacta tgcgccaacg 7680
ccttacatac cgctgttagg cacatatattt tggcttggtt taactaacct aattgcatat 7740
ttggcataag gtttaaactt ctaaggccaa ctaaagtgtc ccctagttca tacatgaact 7800
gtgtaaaggt tagtcataca ttgttcattt gtaaaactgc acatgggtgt gtgcaaaccg 7860
at ttgtgggtt acacattttac aagcaactta tataataata ctaa 7904

```

```

<210> 3
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> brin sens de PML-rare

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> residus thymine ajoutés

```

```

<400> 3
caugucaugu gucacaucuc tt 22

```

```

<210> 4
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> brin anti-sens de PML-rare

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> residus thymine ajoutés

```

```

<400> 4
gagaugugac acaugacaug tt 22

```

```

<210> 5
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> brin sens PLM-rare

```

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> residus thimine ajoutés

<400> 5  
ggggaggcag ccaugagac tt 22

<210> 6  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> brin anti-sens PML-rare

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> Résidus thimine ajoutés

<400> 6  
gucucaaugg cugccucccc tt 22

<210> 7  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du VGEF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 7  
augugaaugc agaccaaaga att 23

<210> 8  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du VGEF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> residus thimine ajoutés

<400> 8  
uucuuugguc ugcauucaca utt 23

<210> 9  
<211> 22

<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du VEGF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 9  
caugucaugu gucacaucuc tt

22

<210> 10  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du VEGF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 10  
gagaugugac acaugacaug tt

22

<210> 11  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 11  
caugugacca ugaggaaaug att

23

<210> 12  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)

<223> résidus Thimine ajoutés

<400> 12  
ucauuuccuc auggucacau gtt 23

<210> 13  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 13  
gauagcaaug acgaugcgu att 23

<210> 14  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> Séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> Séquence issue du HIF 1 alpha humain

<400> 14  
uacgcaucg ucaugcuau ctt 23

<210> 15  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> residus thimine ajoutés

<400> 15  
gacucagcug ccccauccac gtt 23

<210> 16  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>

<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 16  
cguggauggg gcagcugagu ctt 23

<210> 17  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 17  
gauagcaaug acgaugcgu att 23

<210> 18  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> residus thimine ajoutés

<400> 18  
uacgcauucg ucauugcuau ctt 23

<210> 19  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> Séquence issue du récepteur aux androgènes portant la mutation T8  
77A

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> residus thimine ajoutés

<400> 19  
gcaucaguuc gcuuuugact t 21

<210> 20  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes portant la mutation T8  
77A

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 20  
gucaaaagcg aacugaugct t 21

<210> 21  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain sauvage (sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> residus thimine ajoutés

<400> 21  
gcaugaaccg gaggcccaut t 21

<210> 22  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 22  
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 23  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT1 (r248w)  
(sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 23  
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 24  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT1 (r248w)  
(antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 24  
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 25  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT2 (r248w)  
(sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 25  
ucaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 26  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT2 (r248w)  
(antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)



<223> résidus thimine ajoutés

<400> 26  
augggccucc aguucaugat t 21

<210> 27  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du E6 de HPV (sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 27  
ccacaguauuau gcacagagct t 21

<210> 28  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(18)  
<223> séquence issue du E6 de HPV (antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19)..(20)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 28  
gcucugugca uaacuuggtt 20

<210> 29  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(22)  
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin sens)

<400> 29  
gcaagctgac cctgaagttc at 22

<210> 30  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(22)  
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin anti-sens)

<400> 30

gaacuucagg gucagcuugc cg

22

<210> 31  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin sens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 31  
caugucaugu gucacaucuc tt

22

<210> 32  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin antisens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 32  
gagaugugac acaugacaug tt

22

<210> 33  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<400> 33  
gcatcagttc gcttttgact t

21

<210> 34  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature

<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 34  
gcaucaguuc gcuuuugact t 21

<210> 35  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<400> 35  
gtcaaaagcg aactgatgct t 21

<210> 36  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 36  
gucaaaagcg aacugaugct t 21

<210> 37  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 37  
guucggucug cuuacacuat t 21

<210> 38  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin antisens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés  
  
<400> 38  
uaguguaagc agaccgaact t 21  
  
<210> 39  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin sens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés  
  
<400> 39  
gcaugaaccg gagggcccaut t 21  
  
<210> 40  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin antisens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés  
  
<400> 40  
augggccucc gguucaugct t 21  
  
<210> 41  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés  
  
<400> 41

gcaugaaccg gaggcccaut t 21

<210> 42  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 42  
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 43  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 43  
gcaugaaccg gaggcccaut t 21

<210> 44  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issu du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 44  
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 45  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 45  
gcatgaaccg gaggccatt t 21

<210> 46  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 46  
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 47  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 47  
gcaugaaccg gaggccaut t 21

<210> 48  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 48  
atgggcutc cggttcacgc tt 22

<210> 49

<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 49  
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 50  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 50  
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 51  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 51  
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 52  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature

<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 52  
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 53  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin isens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 53  
gcaugaacug gagggccaut t 21

<210> 54  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 54  
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 55  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 55  
gcatgaactg gagggccatt t 21

<210> 56  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens



```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 56
augggccucc aguucaugct t                                     21

<210> 57
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 57
gcatgaactg gaggccatt t                                     21

<210> 58
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 58
augggccucc aguucaugct t                                     21

<210> 59
<211> 3933
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3933)
<223> Homo sapiens hypoxia-inducible factor 1 sous-unité alpha. (HIF-1
alpha)

<400> 59
cacgaggcag cactctcttc gtcgcttcgg ccagtgtgtc gggctgggcc ctgacaagcc      60
acctgaggag aggcctcggag ccggggcccg accccggcga ttgccgccg cttctctcta      120
gtctcacgag gggtttcccg cctcgcaccc ccacctctgg acttgccctt cttctcttc      180

```

|             |             |             |             |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| tccgcgtgtg  | gagggagcca  | gcgcttaggc  | cggagcgagc  | ctggggggccg | cccgcgtga   | 240  |
| agacatcgcg  | gggaccgatt  | caccatggag  | ggcgccggcg  | gcgcgaacga  | caagaaaaag  | 300  |
| ataagttctg  | aacgtcgaaa  | agaaaagtct  | cgagatgcag  | ccagatctcg  | gcgaagtaaa  | 360  |
| gaatctgaag  | ttttttatga  | gcttgctcat  | cagttgccac  | ttccacataa  | tgtgagttcg  | 420  |
| catcttgata  | aggcctctgt  | gatgaggctt  | accatcagct  | atttgcggtg  | gaggaaaactt | 480  |
| ctggatgctg  | gtgatttgga  | tattgaagat  | gacatgaaag  | cacagatgaa  | ttgcttttat  | 540  |
| ttgaaagcct  | tggatggttt  | tgttatgggt  | ctcacagatg  | atggtgacat  | gatttacatt  | 600  |
| tctgataatg  | tgaacaaata  | catgggatta  | actcagtttg  | aactaactgg  | acacagtgtg  | 660  |
| tttgatttta  | ctcatccatg  | tgaccatgag  | gaaatgagag  | aatgcttac   | acacagaat   | 720  |
| ggccttggtg  | aaaagggtaa  | agaacaaaac  | acacagcgaa  | gcttttttct  | cagaatgaag  | 780  |
| tgtaccctaa  | ctagccgagg  | aagaactatg  | aacataaagt  | ctgcaacatg  | gaaggtattg  | 840  |
| cactgcacag  | gccacattca  | cgtatatgat  | accaacagta  | accaacctca  | gtgtgggtat  | 900  |
| aagaaaccac  | ctatgacctg  | cttggtgctg  | atttgtgaac  | ccatttctca  | cccatcaaat  | 960  |
| attgaaattc  | ctttagatag  | caagactttc  | ctcagtcgac  | acagcctgga  | tatgaaattt  | 1020 |
| tcttattgtg  | atgaaagaat  | taccgaattg  | atgggatatg  | agccagaaga  | acttttaggc  | 1080 |
| cgctcaattt  | atgaatatta  | tcatgctttg  | gactctgac   | atctgacca   | aactcatcat  | 1140 |
| gatatgttta  | ctaaaggaca  | agtcaccaca  | ggacagtaca  | ggatgcttgc  | caaaagaggt  | 1200 |
| ggatagtctt  | gggttgaaac  | tcaagcaact  | gtcatatata  | acaccaagaa  | ttctcaacca  | 1260 |
| cagtgcatgt  | tatgtgtgaa  | ttacgttgtg  | agtggatta   | ttcagcacga  | cttgattttc  | 1320 |
| tcccttcaac  | aaacagaatg  | tgctcttaaa  | ccggttgaat  | cttcagatat  | gaaaatgact  | 1380 |
| cagctattca  | ccaaagtgtg  | atcagaagat  | acaagtagcc  | tctttgacaa  | acttaagaag  | 1440 |
| gaacctgatg  | ctttaacttt  | gctggcccca  | gccgctggag  | acacaatcat  | atctttagat  | 1500 |
| tttggcagca  | acgacacaga  | aactgatgac  | cagcaacttg  | aggaagtacc  | attatataat  | 1560 |
| gatgtaatgc  | tcccctcacc  | caacgaaaaa  | ttacagaata  | taaatttggc  | aatgtctcca  | 1620 |
| ttaccaccg   | ctgaaacgcc  | aaagccactt  | cgaagtagtg  | ctgaccctgc  | actcaatcaa  | 1680 |
| gaagttgcat  | taaaattaga  | accaaattca  | gagtcactgg  | aactttcttt  | taccatgccc  | 1740 |
| cagattcagg  | atcagacacc  | tagtccttcc  | gatggaaagca | ctagacaaag  | ttcacctgag  | 1800 |
| cctaatagtc  | ccagtgaata  | ttgtttttat  | gtggatagtg  | atatggtcaa  | tgaattcaag  | 1860 |
| ttggaattgg  | tagaaaaact  | ttttgctgaa  | gacacagaag  | caaagaaccc  | attttctact  | 1920 |
| caggacacag  | atttagactt  | ggagatgtta  | gctccctata  | tccaatgga   | tgatgacttc  | 1980 |
| cagttacgtt  | ccttcgatca  | gttgtcacca  | ttagaaagca  | gttccgcaag  | ccctgaaagc  | 2040 |
| gcaagtcctc  | aaagcacagt  | tacagtattc  | cagcagactc  | aaatacaaga  | acctactgct  | 2100 |
| aatgccacca  | ctaccactgc  | caccactgat  | gaattaaaaa  | cagtgacaaa  | agaccgtatg  | 2160 |
| gaagacatta  | aatatttgat  | tgcatctcca  | tctcctaccc  | acatacataa  | agaaactagt  | 2220 |
| agtgccacat  | catcaccata  | tagagatact  | caaagtcgga  | cagcctcacc  | aaacagagca  | 2280 |
| ggaaaaggag  | tcatagaaca  | gacagaaaaa  | tctcatccaa  | gaagccctaa  | cgtgttatct  | 2340 |
| gtcgctttga  | gtcaaaagaac | tacagttcct  | gaggaagaac  | taaattccaa  | gatactagct  | 2400 |
| ttgcagaatg  | ctcagagaaa  | gcgaaaaatg  | gaacatgatg  | gttcaactttt | tcaagcagta  | 2460 |
| ggaattggaa  | cattattaca  | gcagccagac  | gatcatgcag  | ctactacatc  | actttcttgg  | 2520 |
| aaacgtgtaa  | aaggatgcaa  | atctagttaa  | cagaatggaa  | tggagcaaaa  | gacaattatt  | 2580 |
| ttaataccct  | ctgatttagc  | atgtagactg  | ctggggcaat  | caatggatga  | aagtggatta  | 2640 |
| ccacagctga  | ccagttatga  | ttgtgaagtt  | aatgtccta   | tacaaggcag  | cagaaacctt  | 2700 |
| ctgcaggggtg | aagaattact  | cagagctttg  | gatcagctta  | actgagcttt  | ttcttaattt  | 2760 |
| catctccttt  | tttggacact  | ggtggctcac  | tacctaaagc  | agtctattta  | tattttctac  | 2820 |
| atctaatttt  | agaagcctgg  | ctacaatact  | gcacaaactt  | ggttagttca  | atttttgatc  | 2880 |
| ccctttctac  | ttaattttaca | ttaatgctct  | tttttagtat  | gttctttaat  | gctggatcac  | 2940 |
| agacagctca  | ttttctcagt  | tttttggtat  | ttaaaccatt  | gcattgcagt  | agcatcattt  | 3000 |
| taaaaaatgc  | acctttttat  | ttattttatt  | ttggctaggg  | agtttatccc  | tttttcgaat  | 3060 |
| tattttttaag | aagatgccaa  | tataattttt  | gtaagaaggc  | agtaaccttt  | catcatgatc  | 3120 |
| ataggcagtt  | gaaaaatttt  | tacacctttt  | ttttcacatt  | ttacataaat  | aataatgctt  | 3180 |
| tgccagcagt  | acgtggtagc  | cacaattgca  | caatatattt  | tcttaaaaaa  | taccagcagt  | 3240 |
| tactcatgga  | atatattctg  | cgtttataaa  | actagttttt  | aagaagaaat  | tttttttggc  | 3300 |
| ctatgaaatt  | gttaaacctg  | gaacatgaca  | ttgttaatca  | tataataatg  | attcttaaat  | 3360 |
| gctgtatggg  | ttattatttt  | aatgggtaaa  | gccattttaca | taatatagaa  | agatatgcat  | 3420 |
| atatctagaa  | ggtatgtggc  | atttattttg  | ataaaattct  | caattcagag  | aaatcatctg  | 3480 |
| atgtttctat  | agtcactttg  | ccagctcaaa  | agaaaacaat  | accctatgta  | gttgtggaag  | 3540 |
| tttatgctaa  | tattgtgtaa  | ctgatattaa  | acctaataat  | tctgcctacc  | ctgttggtat  | 3600 |
| aaagatatatt | tgagcgagact | gtaaacaaga  | aaaaaaaaat  | catgcattct  | tagcaaaatt  | 3660 |
| gcctagtatg  | ttaattttgct | caaaaatacaa | tgtttgattt  | tatgcacttt  | gtcgctatta  | 3720 |
| acatcctttt  | tttcatgtag  | atttcaataa  | ttgagtaatt  | ttagaagcat  | tatttttagga | 3780 |
| atataatagtt | gtcacagtaa  | atatcttggt  | ttttctatgt  | acattgtaca  | aatttttcat  | 3840 |

|            |            |            |            |            |            |      |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| tccttttgc  | ctttgtggtt | ggatctaaca | ctaactgtat | tgttttgtta | catcaaataa | 3900 |
| acatcttctg | tggaaaaaaa | aaaaaaaaaa | aaa        |            |            | 3933 |

<210> 60  
 <211> 3166  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature.  
 <222> (1)..(3166)  
 <223> VEGF A humain

|             |             |             |             |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| <400> 60    |             |             |             |             |             |      |
| aagagctcca  | gagagaagtc  | gaggaagaga  | gagacgggggt | cagagagagc  | gcgcggggcgt | 60   |
| gcgagcagcg  | aaagcgacag  | gggcaaagtg  | agtgcacctgc | ttttgggggt  | gaccgccgga  | 120  |
| gcgcggcgctg | agccctcccc  | cttgggatcc  | cgcagctgac  | cagtcgcgct  | gacggacaga  | 180  |
| cagacagaca  | ccgccccag   | ccccagttac  | cacctctctcc | ccggccggcg  | gcggacagtg  | 240  |
| gacgcggcgg  | cgagccgcgg  | gcagggggccg | gagccccccc  | ccggaggcgg  | ggtggagggg  | 300  |
| gtcggagctc  | gcggcgctcg  | actgaaactt  | ttcgtccaac  | ttctgggctg  | ttctcgcttc  | 360  |
| ggaggagccg  | tggtccgcgc  | gggggaagcc  | gagccgagcg  | gagccgcgag  | aagtgtctagc | 420  |
| tcggggccggg | aggagccgca  | gccggaggag  | ggggaggagg  | aagaagagaa  | ggaagaggag  | 480  |
| agggggccgc  | agtggcgact  | cggcgctcgg  | aagccgggct  | catggacggg  | tgaggcggcg  | 540  |
| gtgtgcgag   | acagtgtctc  | agcgcgcgcg  | ctccccagcc  | ctggcccggc  | ctcggggccg  | 600  |
| gaggaagagt  | agctcgccga  | ggcgccgagg  | agagcgggccc | gccccacagc  | ccgagccgga  | 660  |
| gagggacgcg  | agccgcgcgc  | cccggtcggg  | cctccgaaac  | catgaacttt  | ctgctgtctt  | 720  |
| gggtgcattg  | gagccttgcc  | ttgctgtctc  | acctccacca  | tgccaagtgg  | tcccaggtg   | 780  |
| caccatggc   | agaaggagga  | gggcagaatc  | atcacgaagt  | ggtgaagttc  | atggatgtct  | 840  |
| atcagcgag   | ctactgccat  | ccaatcgaga  | ccctgggtgga | catcttccag  | gagtaccctg  | 900  |
| atgagatcga  | gtacatcttc  | aagccatcct  | gtgtgcccct  | gatgcgatgc  | gggggtgtct  | 960  |
| ccaatgacga  | gggcctggag  | tgtgtgccc   | ctgaggagtc  | caacatcacc  | atgcagatta  | 1020 |
| tgcgatcaa   | acctcaccaa  | ggccagcaca  | taggagagat  | gagcttccta  | cagcacaaca  | 1080 |
| aatgtgaatg  | cagaccaaag  | aaagatagag  | caagacaaga  | aaatccctgt  | gggccttgct  | 1140 |
| cagagcggag  | aaagcatttg  | tttgtacaag  | atccgcagac  | gtgtaaatgt  | tcttgcaaaa  | 1200 |
| acacacactc  | gcgttgcaag  | gcgaggcagc  | ttgagttaaa  | cgaacgtact  | tgcatgtgtg  | 1260 |
| acaagccgag  | gcggtgagcc  | gggcaggagg  | aaggagcctc  | cctcagggtt  | tcgggaacca  | 1320 |
| gatctctctc  | caggaaagac  | tgatacagaa  | cgatcgatac  | agaaaccacg  | ctgccgccac  | 1380 |
| cacaccatca  | ccatcgacag  | aacagtcctt  | aatccagaaa  | cctgaaatga  | aggaagagga  | 1440 |
| gactctgcgc  | agagcacttt  | gggtccggag  | ggcgagactc  | cggcggaagc  | attcccgggc  | 1500 |
| gggtgaccca  | gcacgggtcc  | tcttggaatt  | ggattcgcca  | ttttattttt  | cttgtctgta  | 1560 |
| aatcaccgag  | cccgggaagat | tagagagttt  | tatttctggg  | attcctgtag  | acacaccac   | 1620 |
| ccacatacat  | acatttatat  | atatatatat  | tatatatata  | taaaaaataa  | tatctctatt  | 1680 |
| ttatatatat  | aaaatatata  | tattcttttt  | ttaaattaac  | agtgctaatt  | ttattgtgtg  | 1740 |
| cttctactga  | tgtatttgac  | tgctgtggac  | ttgagtggg   | aggggaatgt  | tcccactcag  | 1800 |
| atcctgacag  | ggaagaggag  | gagatgagag  | actctggcat  | gatctttttt  | ttgtccact   | 1860 |
| tggtggggcc  | agggtcctct  | cccctgccc   | agaatgtgca  | aggccagggc  | atgggggcaa  | 1920 |
| atatgaccca  | gttttgagg   | caccgacaaa  | cccagccctg  | gcgctgagcc  | tctctacccc  | 1980 |
| aggctcagacg | gacagaaaga  | caaatcacag  | gttcgggat   | gaggacaccg  | gctctgacca  | 2040 |
| ggagtttggg  | gagcttcagg  | acattgctgt  | gctttgggga  | ttccctccac  | atgctgcacg  | 2100 |
| cgcattctgc  | ccccaggggc  | actgcctgga  | agattcagga  | gcctgggcgg  | ccttcgctta  | 2160 |
| ctctcacctg  | cttctgagtt  | gcccaggagg  | ccactggcag  | atgtcccggc  | gaagagaaga  | 2220 |
| gacacattgt  | tggaagaagc  | agcccatgac  | agcggccctt  | cctgggactc  | gccctcatcc  | 2280 |
| tcttctctgt  | ccccttctctg | gggtgcagcc  | taaaaggacc  | tatgtcctca  | caccattgaa  | 2340 |
| accactagtt  | ctgtccccc   | aggaaacctg  | gttgtgtgtg  | tgtgagtggg  | tgaccttctt  | 2400 |
| ccatccctctg | gtccttccct  | tcccttcccc  | aggcacagag  | agacagggca  | ggatccacgt  | 2460 |
| gcccattgtg  | gaggcagaga  | aaagagaaag  | tgttttatat  | acgggtactta | tttaatatcc  | 2520 |
| cttttttaatt | agaaattaga  | acagttaatt  | taattaaaga  | gtagggtttt  | ttttcagtat  | 2580 |
| tcttggttaa  | tatttaattt  | caactattta  | tgagatgtat  | cttttgctct  | ctcttgctct  | 2640 |
| cttattttgta | ccggtttttg  | tatatataat  | tcatgtttcc  | aatctctctc  | tccctgatcg  | 2700 |
| gtgacagtca  | ctagcttatc  | ttgaacagat  | attttaattt  | gctaacactc  | agctctgccc  | 2760 |
| tccccgatcc  | cctggctccc  | cagcacacat  | tcctttgaaa  | gagggtttca  | atatacatct  | 2820 |
| acatactata  | tatatattgg  | gcaacttgta  | tttgtgtgta  | tatatatata  | tatatgttta  | 2880 |

|            |             |            |            |            |             |      |
|------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------|
| tgtatatatg | tgatcctgaa  | aaaataaaca | tcgctattct | gttttttata | tgttcaaacc  | 2940 |
| aaacaagaaa | aaatagagaa  | ttctacatac | taaatctctc | tcctttttta | attttaatat  | 3000 |
| ttgttatcat | ttattttattg | gtgctactgt | ttatccgtaa | taattgtggg | gaaaagatat  | 3060 |
| taacatcacg | tctttgtctc  | tagtgcagtt | tttcgagata | ttccgtagta | catatattatt | 3120 |
| tttaaacaac | gacaaagaaa  | tacagatata | tcttaaaaaa | aaaaaa     |             | 3166 |

<210> 61  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(17)  
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 61  
 gaggtgcgtg tttgtgc 17

<210> 62  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(19)  
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 62  
 gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 63  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(19)  
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 63  
 gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 64  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(19)  
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 64  
 gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 65  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 65  
ctgcatgggc ggcataaac 19

<210> 66  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 66  
tgaggagagac cggcgacac 19

<210> 67  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 67  
tgtgaggcac tgccccac 19

<210> 68  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 68  
taacagttcc tgcattggcg 20

<210> 69  
<211> 17  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(17)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r273h  
.

<400> 69  
gaggtgcatg tttgtgc 17

<210> 70  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r248q

<400> 70  
gcatgaacca gaggcccat 19

<210> 71

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(18)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r248w

<400> 71  
gcatgaactg gaggcccat 18

<210> 72

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r249s

<400> 72  
gcatgaaccg gagtcccat 19

<210> 73

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation g245s

<400> 73  
ctgcatgggc agcatgaac 19

<210> 74

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r282w

<400> 74  
tgggagagac tggcgaca 19

<210> 75

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r175h

<400> 75  
tgtgaggcgc tgccccac 19

<210> 76  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation c242s

<400> 76  
taacagttcc tccatgggcg 20

<210> 77  
<211> 3231  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(3231)  
<223> séquence codant pour le récepteur aux androgènes humain.

<400> 77  
agctagctgc agcgactacc gcatcatcac agcctgttga actcttctga gcaagagaag 60  
gggaggcggg gtaagggaag taggtggaag attcagccaa gctcaaggat ggaagtgcag 120  
ttagggctgg gaagggtcta ccctcgccg ccgtccaaga cctaccgagg agctttccag 180  
aatctgttcc agagcgctcg cgaagtgatc cagaaccggg gccccaggca cccagaggcc 240  
gcgagcgagc cacctcccgg cgccagtttg ctgctgctgc agcagcagca gcagcagcag 300  
cagcagcagc agcagcagca gcagcaagag actagcccca ggcagcagca gcagcagcag 360  
ggtgaggatg gttctcccca agcccatcgt agaggcccca caggctacct ggtcctggat 420  
gaggaacagc aaccttcaca gccgcagtcg gccctggagt gccaccccga gagaggttgc 480  
gtcccagagc ctggagccgc cgtggccgcc agcaaggggc tgccgcagca gctgccagca 540  
cctccggacg aggatgactc agctgccccca tccacgttgt ccctgctggc ccccaactttc 600  
ccgggcttaa gcagctgctc cgctgacctt aaagacatcc tgagcgaggc cagcaccatg 660  
caactccttc agcaacagca gcaggaagca gtatccgaag gcagcagcag cgggagagcg 720  
agggaggcct cgggggctcc cacttcctcc aaggacaatt acttaggggg cacttcgacc 780  
atttctgaca acgccaagga gttgtgtaag gcagtgtcgg tgtccatggg cctgggtgtg 840  
gaggcggttg agcatctgag tccaggggaa cagcttcggg gggattgcat gtacgccccca 900  
cttttgggag ttccacccgc tgtgcgtccc actccttgtg ccccatggc cgaatgcaaa 960  
ggttctctgc tagacgacag cgcaggcaag agcactgaag atactgctga gtattcccct 1020  
ttcaaggggag gttacaccaa agggctagaa ggcgagagcc taggctgctc tggcagcgct 1080  
gcagcaggga gctccgggac acttgaactg ccgtctaccc tgtototota caagtccgga 1140  
gcactggacg aggcagctgc gtaccagagt cgcgactact acaactttcc actggctctg 1200  
gccggaccgc cgccccctcc gccgcctccc catccccacg ctgcgatcaa gctggagaac 1260  
ccgctggact acggcagcgc ctgggagggt gcggcgccgc agtgccgcta tggggacctg 1320  
gcgagcctgc atggcgcggg tgcagcggga cccggttctg ggtcaccctc agccgcccgt 1380  
tcctcactct ggcacactct cttcacagcc gaagaaggcc agttgtatgg accgtgtggt 1440  
ggttggtggg gtggtggcgg cggcgccggc ggcgccggcg gcggcgaggc gggagctgta 1500  
gccccctacg gctacactcg gccccctcag gggctggcgg gccaggaaag cgacttcacc 1560  
gcacctgatg tgtggtatccc tggcgcatg gtgagcagag tgccctatcc cagtcccact 1620  
tgtgtcaaaa gcgaaatggg cccctggatg gatagctact ccggacctta cggggacatg 1680  
cgtttgagga ctgccaggga ccatgttttg cccattgact attactttcc accccagaag 1740  
acctgcctga tctgtggaga tgaagcttct ggggtgtcact atggagctct cacatgtgga 1800  
agctgcaagg tcttcttcaa aagagccgct gaagggaac agaagtacct gtgcgccagc 1860  
agaaatgatt gcactattga taaattccga aggaaaaatt gtccatcttg tcgtcttcgg 1920  
aaatgttatg aagcagggat gactctggga gcccggaagc tgaagaaact tggtaatctg 1980  
aaactacagg aggaaggaga ggcttcacg accaccagcc ccactgagga gacaaccag 2040  
aagctgacag tgtcacacat tgaaggctat gaatgtcagc ccatctttct gaatgtcctg 2100

|            |             |             |             |             |             |      |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| gaagccattg | agccaggtgt  | agtgtgtgct  | ggacacgaca  | acaaccagcc  | cgactccttt  | 2160 |
| gcagccttgc | tctctagcct  | caatgaactg  | ggagagagac  | agcttgtaca  | cgtgggtcaag | 2220 |
| tgggccaaag | ccttgccctgg | cctccgcaac  | ttacacgtgg  | acgaccagat  | ggctgtcatt  | 2280 |
| cagtactcct | ggatggggct  | catgggtgtt  | gccatgggct  | ggcgatcctt  | caccaatgtc  | 2340 |
| aactccagga | tgctctactt  | cgcccctgat  | ctgggttttca | atgagtaccg  | catgcacaag  | 2400 |
| tcccggatgt | acagccagtg  | tgtccgaatg  | aggcacctct  | ctcaagagtt  | tggatggctc  | 2460 |
| caaatcaccc | cccaggaatt  | cctgtgcatg  | aaagccatgc  | tactcttcag  | cattattcca  | 2520 |
| gtggatgggc | tgaaaaatca  | aaaattcttt  | gatgaacttc  | gaatgaacta  | catcaaggaa  | 2580 |
| ctcgatcgta | tcattgcatg  | caaaagaaaa  | aatcccacat  | cctgctcaag  | acgcttctac  | 2640 |
| cagctcacca | agctcctgga  | ctccgtgcag  | cctattgcca  | gagagctgca  | tcagttcact  | 2700 |
| tttgacctgc | taatcaagtc  | acacatgggtg | agcgtggact  | ttccggaaat  | gatggcagag  | 2760 |
| atcatctctg | tgcaagtgcc  | caagatcctt  | tctgggaaag  | tcaagcccat  | ctatttccac  | 2820 |
| acccagtga  | gcattggaaa  | ccctatttcc  | ccaccccagc  | tcatgcccc   | tttcagatgt  | 2880 |
| cttctgcctg | ttataactct  | gcactactcc  | tctgcagtgc  | cttgggggaat | ttcctctatt  | 2940 |
| gatgtacagt | ctgtcatgaa  | catgttcctg  | aattctatct  | gctgggcttt  | ttttttctct  | 3000 |
| ttctctcctt | tctttttctt  | cttccctccc  | tatctaacc   | tcccatggca  | ccttcagact  | 3060 |
| ttgcttccca | ttgtggctcc  | tatctgtgtt  | ttgaatgggtg | ttgtatgcct  | taaatctgtg  | 3120 |
| atgatcctca | tatggcccag  | tgtcaagttg  | tgcttggtta  | cacgcactctc | tgtgccagcc  | 3180 |
| acacaaaccg | tttacttact  | taccgcaagg  | gaacttagag  | agctagaatt  | c           | 3231 |